

NR 2014;48(1)

Systematiska kunskapsöversikter;
6. Epidemiologiskt påvisade
samband mellan Parkinsons
sjukdom och faktorer i
arbetsmiljön

Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin

ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-50-3

ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Arbete och Hälsa

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är refereegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

Arbete och Hälsa

Chefredaktör:

Kjell Torén, Göteborg

Redaktion:

Maria Albin, Lund

Lotta Dellve, Stockholm

Henrik Kolstad, Århus

Roger Persson, Lund

Kristin Svendsen, Trondheim

Allan Toomingas, Stockholm

Marianne Törner, Göteborg

Redaktionsassistent:

Cina Holmer, Göteborg

© Göteborgs universitet & författare 2014

Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-50-3

ISSN 0346-7821

<http://www.amm.se/aoh>

Tryckt hos Kompndiet, Göteborg

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen

Gunnar Ahlberg, Göteborg

Kristina Alexanderson, Stockholm

Berit Bakke, Oslo

Lars Barregård, Göteborg

Jens Peter Bonde, Köpenhamn

Jörgen Eklund, Linköping

Mats Hagberg, Göteborg

Kari Heldal, Oslo

Kristina Jakobsson, Lund

Malin Josephson, Uppsala

Bengt Järvholm, Umeå

Anette Kærgaard, Herning

Ann Kryger, Köpenhamn

Carola Lidén, Stockholm

Svend Erik Mathiassen, Gävle

Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn

Catarina Nordander, Lund

Torben Sigsgaard, Århus

Staffan Skerfving, Lund

Gerd Sällsten, Göteborg

Ewa Wikström, Göteborg

Eva Vingård, Uppsala

Förord

Denna utgåva ingår i den serie av systematiska kunskapssammanställningar som ges ut av Göteborgs Universitet. Dessa kunskapssammanställningar hade sin bakgrund i ett behov att ange riktlinjer hur man fastställer samband i arbetsskadeförsäkringen. Arbete inleddes 1981 när en grupp ortopedier, yrkesmedicinare, andra arbetsmiljöforskare och läkare från LO diskuterade i Läkartidningen en modell för bedömning av vilka arbetsställningar som utgjorde skadlig inverkan för besvär i bröst och ländrygg. Gruppen pekade också på vikten av att systematiskt ställa samman kunskap inom området (Andersson 1981). Därefter publicerades flera systematiska kunskapssammanställningar med avsikt ge riktlinjer för förekomst av skadlig inverkan vid arbetsskadebedömningar (Westerholm 1995, 2002, Hansson & Westerholm 2001).

Göteborgs Universitet är nu huvudansvarig för ett flerårigt projekt med avsikt att ta fram nya kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet. Arbetet har finansiellt stöd av AFA försäkring, Forte och Göteborgs Universitet. Dessa systematiska kunskapssammanställningar har som syfte att beskriva arbetsmiljöns betydelse för uppkomst eller försämring av sjukdom eller symptom i ett bredare perspektiv. Tillämpningen av resultaten får ske inom berörda myndigheter, arbetsplatser och försäkringsbolag.

Dessa systematiska kunskapssammanställningar genomförs av experter inom respektive området. Deras bedömning granskas sedan av andra experter inom området. Den nya serien av systematiska kunskapssammanställningar inleddes 2008 med en förnyad översikt om psykisk arbetsskada (Westerholm 2008), som sedan följdes av sammanställningar om fukt och mögel, helkroppsvibrationer och en förnyad uppdatering av arbetets betydelse för uppkomst av depression och en sammanställning om riskfaktorer för stroke (Torén 2010, Burström 2012, Lundberg 2013, Jakobsson 2013). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla kunskapssammanställningar samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Denna kunskapssammanställning behandlar riskfaktorer för uppkomst av Parkinsons sjukdom. Professorerna Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin vid Örebro Universitet har genomfört denna systematiska kunskapssammanställning. Externa referenter har varit professorerna Eva Vingård, Uppsala och Lars Forsgren, Umeå. Vi är tacksamma för de värdefulla och konstruktiva bidrag som referenterna har tillfört detta arbete.

Göteborg, Lund och Umeå mars 2014

Kjell Torén
Maria Albin
Bengt Järvholm

Referenser

- Andersson G, Bjurvall M, Bolinder E, Frykman G, Jonsson B, Kihlbom Å, Lagerlöf E, Michaëlsson G, Nyström Å, Olbe G, Roslund J, Rydell N, Sundell J, Westerholm P. Modell för bedömning av ryggskada i enlighet med arbetsskadeförsäkringen. Läkartidningen 1981;78:2765-2767.
- Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. I: Torén K, Albin M, Järvholm B (red). Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. Arbete och Hälsa 2012;46(2).
- Hansson T, Westerholm P. Arbete och besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. Arbete och Hälsa 2001:12.
- Jakobsson K, Gustavsson P. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke. Arbete och Hälsa 2013;47(4).
- Knutsson A, Kempe A. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete. Arbete och Hälsa 2013;47(3).
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd. En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012. Arbete och Hälsa 2013;47(1)
- Torén K, Albin M, Järvholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. Arbete och Hälsa 2010;44(8).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). Arbete och Hälsa 1995;16.
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. Arbete och Hälsa 2002;15
- Westerholm P. Psykisk arbetsskada. Arbete och Hälsa 2008;42:1

Innehållsförteckning

Förord

1. Orsaker till sjukdom	1
<i>Bengt Järvholm</i>	
2. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön	11
<i>Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin</i>	
3. Redaktörernas slutord	47
<i>Kjell Torén, Maria Albin och Bengt Järvholm</i>	
4. Bilagor 1-4	49

1. Orsaker till sjukdom

Bengt Järvholm

Samband mellan en viss faktor och förekomst av en sjukdom brukar kallas kausalt, om faktorn påverkar uppkomsten av sjukdomen. I dagligt tal säger man ofta att sjukdomen orsakas av faktorn ifråga. Det finns inga generella vetenskapliga regler eller naturlagar som säger hur man ska avgöra om ett samband är kausalt. Hur begreppet tolkas och tillämpas skiljer mellan olika vetenskapsområden. Bland forskare finns ganska skilda uppfattningar hur begreppet "orsak" ska analyseras och tillämpas. Området har också varit föremål för mycket diskussion inom filosofin (för en allmän översikt se (1)). Vetenskapligt kan man aldrig vara fullständigt säker på att en faktor är kausal. I praktiken tvingas människor dagligen att förhålla sig till orsaker av olika slag. Inom medicinen har vissa metoder kommit att bli normer när man ska avgöra om en behandling "orsakar" bättre hälsa eller lindring, s.k. evidensbaserad medicin (se vidare nedan). När det gäller uppkomst av sjukdom ställer man olika krav på kausalitet i olika sammanhang. När nya kemikalier ska introduceras i samhället finns förespråkare för "försiktighetsprincipen" vilket innebär att en faktor ska betraktas som "riskfylld" innan motsatsen bevisats. REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances) som tillämpas av EU innehåller inslag av försiktighetsprincipen. I den kliniska vardagen talas ibland om orsaken till sjukdom i betydelsen av vilket organ som är skadat och ger upphov till symptomen, t ex att smärta har psykiska orsaker eller orsakas av degenerativa förändringar.

När det ska bedömas om arbetsskadeersättning ska utgå kräver man ofta en större säkerhet om "orsaken" än vad "försiktighetsprincipen" innebär. Kriterierna för hur "kausal orsak" ska tolkas kan variera mellan olika länder och olika tidsperioder (t ex har kriterierna ändrats i Sverige flera gånger, senast 1993 och 2002).

Ex: Det finns studier som indikerar att exponering för organiska lösningsmedel ökar risken för MS, men det finns också studier som inte finner några sådana samband. När man tar ställning till om organiska lösningsmedel ska användas i en viss situation kan denna kunskap räcka för att man väljer att avstå från organiska lösningsmedel. Om en person drabbas av MS och utsatts för organiska lösningsmedel är det inte säkert att han får arbetsskadeersättning eftersom den "dömande" instansen kan mena att bevisningen är för svag. En åklagare skulle idag inte heller åtala en arbetsgivare för att genom uppsåt skadat en anställd som utsatts för organiska lösningsmedel och sedan drabbats av MS. Beviskraven för straff i sådana sammanhang är stränga.

Vid utvärdering medicinsk behandling används ofta begreppet "evidensbaserad medicin" (EBM) och med det menas vanligen "bästa tillgänglig bevis". Störst genomslag har EBM fått vid utvärdering av läkemedel och vissa andra behandlingsformer. Vid EBM ingår en systematisk genomgång av litteraturen och den bedöms

enligt vissa normer. Mest känd är Cochrane-metoden (se t ex www.cochrane.org) och det har också kommit fram rekommendationer hur man ska tolka litteraturen, t ex GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) (2). Mest värdefulla anses kontrollerade randomiserade studier vara och särskilt när det finns många sådana. Utvärderingen tar också hänsyn till bl. a hur starka och konsistenta sambanden är. Fördelen med dessa och liknande metoder är att processen för utvärdering blir överblickbar och någorlunda möjlig att återupprepa. Trots detta måste man vara medveten om att olika bedömare kan komma till olika resultat även om man har samma underlag (3). Det finns dock skillnader mellan att bedöma om en behandling fungerar eller är bättre än en annan behandling och vad som är orsak till en sjukdom (4).

Vid bedömning av om en faktor kan orsaka cancer används inte bara studier på människa utan också studier på djur och celler liksom mekanistiska modeller. International Agency for Research on Cancer, IARC, som gör de mest auktoritativa bedömningarna på området, väger samman alla dessa typer av information på ett standardiserat sätt för att klassificera ett ämnes cancerframkallande effekt på människa.

Alla bedömningar innehåller ett inslag av subjektivitet. Det har t ex visats att översikter om läkemedel är mera positiva till det studerade läkemedlet om författarna har bindningar till läkemedelsindustri (5, 6). Detta gäller trots att översikterna är publicerade i välrenommerade tidskrifter där oberoende bedömare granskat översikten. Författare till översikter ska därför lämna en redovisning av eventuella ekonomiska och andra intressen som kan vara av betydelse för deras "opartiskhet".

Här redogörs kortfattat för hur orsakssamband mellan sjukdom och exponeringar kan studeras. Perspektivet är i första hand tillämpning inom ersättningar för arbetsskador. I dessa sammanhang kan sambanden delas upp i en kvalitativ och en kvantitativ del.

- I den kvalitativa delen gäller det att avgöra om faktorn överhuvudtaget kan anses orsaka sjukdomen ifråga
- I den kvantitativa delen gäller det att avgöra hur stor är risken att drabbas av sjukdomen vid en viss exponering

Kan faktorn orsaka sjukdomen?

När det gäller uppkomst av sjukdomar går det av uppenbara skäl vanligen inte att genomföra kontrollerade (=experimentella) studier på människa utan slutsatser måste baseras på andra typer av undersökningar. Skulle endast randomiserade experimentella undersökningar på människa accepteras som bevis skulle man inte

acceptera att tobaksrökning kan orsaka lungcancer och kronisk obstruktiv lungsjukdom eller att asbestexponering orsakar mesoteliom. I många fall är det djurstudier och basala mekanistiska studier som tillför kunskap.

Bevisvärdet av olika undersökningar blir beroende av studiernas kvalitet men också på hur många studier det finns och vilka mekanistiska teorier som gäller (7-9). Som exempel där mekanistiska teorier spelar roll för uppkomst för sjukdom kan nämnas svaga elektromagnetiska fält och cancer respektive etylenoxid och cancer. Det som mekanistiskt ansetts tala emot ett samband mellan elektromagnetiska fält och cancer är att de energimängder som överförs är svaga och inte förmår skapa mutationer. För etylenoxid gäller det motsatta – här finns övertygande mekanistisk kunskap om att etylenoxid kemiskt kan påverka DNA även om de epidemiologiska bevisen är begränsade (10). I båda fallen finns i bakgrunden den mekanistiska förståelsen att cancerutveckling är kopplad till påverkan på cellens regleringssystem och att en central funktion av regleringen finns i arvsmassan.

Till sjukdomar kan man oftast finna flera faktorer som kan kallas "orsaker", men det finns fortfarande många sjukdomar där man inte känner några faktorer som ökar risken att insjukna. En dansk vetenskapsfilosof menar att "orsaken" i den slutliga analysen är resultatet av ett val, som speglar intressen hos den person som gör valet (11). Detta behöver inte innebära att den som framför en viss faktor som "orsak" till en sjukdom saknar integritet; vill man förebygga en sjukdom framhåller man t ex faktorer som är möjliga att förebygga (t ex hellre miljöfaktorer än genetiska faktorer), vill förstå varför en sjukdom är vanligare i vissa familjer framhålls ofta genetiska faktorer.

UV-strålning framhålls t ex som en orsak till malignt melanom när man ska försöka minska förekomsten av maligna melanom i befolkningen. Ska man försöka förklara varför denna sjukdom är vanligare i vissa familjer där dysplastiska naevi ofta förekommer, används en genetisk förklaring.

I medicinska sammanhang har i perioder enfaktorförklaringar till uppkomst av sjukdom varit framträdande. Kochs postulat tillkom då man skulle förklara uppkomst av infektionssjukdomar. Det kräver att mikroorganismen alltid kan påvisas vid sjukdomen, att mikroorganismen ej finns vid andra sjukdomar och att den mikroorganism som kan isoleras från de sjuka kan framkalla sjukdom hos ett mottagligt djur. Detta resonemang kan fungera när man vill studera samband mellan en mikroorganism och sjukdom. Modellen blir ganska "enögd" och fungerar inte när man t ex ska förklara varför bara vissa smittade drabbas av sjukdom.

Frågan om orsaker har länge diskuterats av filosofer, t ex av Hume, Popper och Kuhn. Popper menade bl. a att man aldrig kan bevisa ett samband, bara motbevisa det. Kuhn är mest känd för att beskriva vetenskapen i paradigmer (ung allmänt accepterade uppfattningar) som varierar över tid och där stora genombrott beskrivs som paradigmskiften.

Det har också framhållits att de beslut som följer av att man bedömer att det finns ett orsakssamband eller ej kan ha betydelse för om man anser att det finns ett samband eller ej (11). Det har framhållits att man redan på något svaga bevis för ett samband mellan tobaksrökning och lungcancer borde ha vidtagit åtgärder för att minska rökningen. Man menade att det knappast kunde ha inneburit någon risk att avstå från att röka, medan data tydde på att rökning skulle kunna utgöra en allvarlig hälsofara (13, 14). Det fanns dock forskare som ifrågasatte detta resonemang (15). De menade att man underskattade rökningens positiva sidor, att personlighetsfaktorer skulle kunna förklara en stor del av de samband man såg mellan tobaksrökning och hjärtsjukdom och cancer (d.v.s. man har tagit otillräcklig hänsyn till confounding) och att åtgärder mot tobaksrökning var en inskränkning av den personliga integriteten.

Hill har formulerat 9 kriterier för att bedöma om ett samband är kausalt vilka ofta citeras (12). Bland dessa finns styrkan av sambandet dvs är den relativa risken hög talar det för ett samband. Ett annat kriterium var specificiteten. Att t. ex. mesoteliom i stort sett endast förekommer i samband med asbestexponering och är en ganska ovanlig tumörsjukdom menade han talar för ett kausalt samband. Hill är i sin artikel kritisk mot att statistisk testning fått ersätta tankemässiga överväganden om en faktor orsakar en viss sjukdom. Han framhöll också att en tillämpning av hans kriterier inte ger något enkelt svar på om det råder ett kausalsamband utan bör ses som ett systematiskt sätt att ställa kritiska frågor när man ska göra en sambandsbedömning.

Rothman indelade orsaker i nödvändiga och tillräckliga (16). Tobaksrökning är t ex varken en tillräcklig eller nödvändig orsak för uppkomst av lungcancer eftersom inte alla som röker får lungcancer och även personer som inte röker får lungcancer. Det är sällan möjligt att helt klargöra vad som utgör tillräcklig orsak(er) till en sjukdom, d.v.s. vad som behövs för att en sjukdom med säkerhet ska uppträda. I vissa fall kan vi identifiera nödvändiga orsaker. Förekomst av tuberkelbakterier är en nödvändig (men inte tillräcklig) faktor för att orsaka tbc.

Uppkomst av fetma som i sina svårare former betecknas som sjukdom följer idag ofta sociala mönster där fetma är vanligare hos utsatta människor som lever under sämre sociala förhållanden. Dessa sammanhang betonas ofta av socialmedicinskt inriktade forskare. I tider eller områden där det råder brist på mat är däremot fetma ett tecken på hög social status. Bland personer med god tillgång på mat och goda sociala förhållanden kan ibland genetiska faktorer vara betydelsefulla för vilka som drabbas av fetma och forskar med ett intresse för genetik betonar ofta dessa. Vissa forskare betonar istället fetma som en del av "livsstilen" och intresserar sig för hur den kan påverkas osv. Diabetes är en vanlig komplikation till fetma. I samhällen där fetma är vanligt betonas detta samband medan i samhällen där fetma är sällsynt fokuseras forskning och åtgärder mot andra faktorer av betydelse för diabetes.

Uppdelning på orsaker till sjukdomar i miljöbetingade och genetiska är inte sann eftersom sjukdomar alltid beror på både genetiska och miljöbetingade faktorer (1). Detta kan illustreras med den sjukdom/skada som uppträder hos de personer som saknar förmåga att bryta ner fenylalanin, en aminosyra som ingår i vissa födoämnen. Dessa individer utvecklar därför en hjärnskada om de intar detta ämne (16). Sjukdomen betecknas ofta som orsakad av genetiska faktorer. Fenylalanin är en vanlig komponent i vår kost. Om människan däremot levde i en miljö där fenylalanin vanligen ej förekom i födan utan endast i en enstaka kommersiell produkt skulle orsaken till sjukdomen inte beskrivas i genetiska termer utan som en miljöorsakad sjukdom beroende på intaget av fenylalanin.

Hur stor är risken?

För vissa faktorer och sjukdomar krävs en minsta dos för att en sjukdom eller skada ska uppträda. T ex utsätts vi alla för en låg halt av kvarts eftersom det finns naturligt i sand och i berggrunden. Silikos drabbar endast människor som har en hög exponering för kvarts. Den dos som krävs för att personen ska drabbas brukar i sådana sammanhang kallas tröskeldos. Exakt var gränsen går mellan ingen risk och en liten risk är inte känd, men storleksordningen kan uppskattas. Andra exempel på tröskeldoser är den nivå av ett irriterande ämne som krävs för att en person ska känna irritation i ögon eller svalg osv. I andra sammanhang finns vetenskaplig enighet om att det inte går att fastställa någon tröskeldos, något som t ex gäller i flertalet fall vid uppkomst av cancer. Dessa båda modeller illustreras i figur 1.

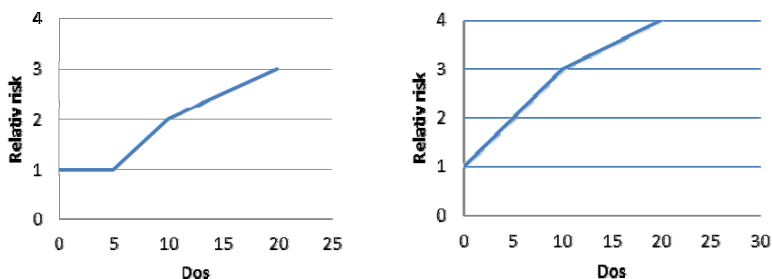


Fig 1. Den vänstra figuren illustrerar ett samband där det finns en tröskeldos och det högra ett exempel där det saknas tröskeldos. (Relativa risken för en person som inte utsätts för faktorn är 1.)

I allmänhet är det mycket svårt att via experiment eller epidemiologiska studier avgöra om det finns en tröskeldos utan vanligen kommer kunskapen från mekanistiska teorier. Då man ska studera dos-responssamband har studier av människor störst värde efter som det är svårt att överföra resultat från djurförsök till människor. Det innebär att epidemiologiska studier är den viktigaste källan till dos-responssamband när det gäller kroniska sjukdomar.

Vid mätning av förekomsten av sjukdomar förekommer olika mått

Incidensrat (IR)¹ = antal insjuknade personer per antal personer och tidsenhet
(t ex antal fall per 1000 personer och år)

Ex. År 2009 insjuknade i Sverige 49 män och 63 kvinnor i lungcancer i åldern 50-54 år. Totalt fanns i Sverige 294 827 män och 288 776 kvinnor i denna ålder, dvs incidensraten är 16,6 respektive 21,8 fall per 100 000 personer och år.

Kumulativ incidens (KI) = andel av personerna i en grupp som insjuknat under en viss tidsperiod. Man utgår från att personerna inte hade besvären/sjukdomen när studien startade.

Ex. I en dansk studie av svår smärta utgick man från 4006 personer som svarat på ett frågeformulär. 1513 av dessa var besvärsfria vid studiens start. Av dessa hade 174 personer utvecklat svår smärta i nacke/axlar efter 24 månader, dvs den kumulativa incidensen var 11,5 % (=174/1513) (17).

Prevalens (P) = andel sjuka av totala antalet personer vid en viss tidpunkt

Ex. Av alla (4006 personer) som svarade vid första tillfället i ovan nämnda danska studie angav 37 % att de hade svår smärta. Prevalensen var således 37 %.

Odds = kvoten mellan andelen med en viss egenskap och andelen utan egenskapen.

Ex. I en studie av brittiska orkestermusiker fann man att 70 av 108 kvinnor hade nacksmärta, dvs oddsen var $70/38 = 1,84$ (medan prevalens är $70/108 = 65\%$). Motsvarande odds för män var $65/70 = 0,93$. (Oddskvoten är då $1,84/0,93 = 2,0$, vilket talar för att nacksmärta är vanligare hos kvinnliga orkestermusiker) (18).

Kumulativ incidens och prevalens är således andelar och mäts vanligen i procent. I epidemiologin jämför man ofta dessa mått mellan grupper, t ex en yrkesgrupp som har en viss exponering jämförs med oexponerad kontrollgrupp. Kvoten mellan två incidensrater brukar kallas den "relativa risken". Även kvoten mellan prevalenser, kumulativa incidenser och oddser kan under vissa betingelser utgöra en skattning av den relativa risken. Storleken av en kvot är naturligtvis beroende av vad som står i täljare och nämnare. I nämnaren står "jämförelsegruppen" och

¹ Ordet "rat" är en direkt översättning av engelskans "rate" som betyder hastighet/fart. Det bör nog skiljas från engelskans "ratio" som betyder "kvot" och som ofta förekommer i epidemiologiska sammanhang. ("rate ratio" är alltså kvoten mellan två rater och används ofta för att skatta den relativa risken)

kvotens storlek blir därför beroende på vilken jämförelsegrupp man använder.

Ex. Incidensraten för lungcancer i en grupp rökande amerikanska isoleringsarbetare som utsattes för asbest var under en viss tidsperiod och ålderssammansättning 601,6 fall per 100 000 personår (15). Motsvarande incidensrat var 122,6 per 100 000 personår för amerikanska män som rökte och var i samma ålder. Den relativa risken blir då $601,6/122,6=4,9$ (100 000 har här inte skrivits ut i täljare eller nämnare). Motsvarande incidensrat bland icke-rökande amerikanska män var 11,3 per 100 000 personår och således var relativa risken för rökande asbestarbetare/icke-rökande amerikanare $601,6/11,3=53,2$. Den relativa risken är således starkt beroende av jämförelsegrupp.

Det är ganska vanligt att man jämför sjukligheten i grupper som är utsatta för en viss exponering med genomsnittsbefolkningen. För arbetslivet gäller att personer med svåra handikapp (fysiska eller mentala) eller kroniska sjukdomar (t ex diabetes) har mindre chans att bli anställda. Det innebär att den exponerade gruppen redan från början är "friskare" än jämförelsegruppen. Det är därför vanligt att dödligheten bland yrkesverksamma är lägre än i genomsnittsbefolkningen, vilket brukar betecknas "healthy worker effect".

Om man skulle jämföra ett epidemiologiskt mått i en grupp som exponerades för en viss faktor i arbetet med en oexponerad grupp som dessutom var äldre eller yngre skulle skillnader i sjuklighet kunna bero på åldern och ej på exponeringen. Sådana faktorer som både har samband med sjukdomen ifråga och som skiljer sig i förekomst mellan grupperna brukar kallas för "confounders" (ibland används på svenska "störfaktorer"). Mycket av den epidemiologiska teorin handlar om hur man tar hänsyn till confounders.

Ex: Om man t ex jämförde risken för lungcancer i en grupp män som är mellan 50-54 år med en grupp som är mellan 55-59 år är risken för den äldre gruppen mer än dubbelt så stor på grund av skillnader i ålder (incidensraten i den äldre gruppen var 40,8 mot 16,6 i den yngre gruppen per 100 000 personer och år 2009). Om man jämför risken i två yrkesgrupper där skillnaden i ålder är fem år kan ofta stora skillnader av risk förklaras med skillnader i ålder. Det gäller således att noga överväga om en skillnad i risk skulle kunna bero på skillnader i ålder.

Ett mått som förekommer i försäkringsmedicinska sammanhang är den etiologiska fraktionen (EF) i den exponerade gruppen². Den definieras som den andel av sjukdomsfallen som inte skulle ha uppträtt om exponeringen ej förekommit (1). Den etiologiska fraktionen kan i vissa sammanhang vara svår att definiera på ett entydigt sätt (19). Detta gäller särskilt om exponeringen huvudsakligen förskjuter tidpunkten för insjuknandet, dvs att personer som t ex ändå skulle drabbas av cancer insjuknar i en lägre ålder på grund av faktorn.

Om IR_1 är incidensraten vid exponeringen och IR_0 motsvarande incidensrat utan exponering (men allt annat lika) är den extra incidensrat som orsakats av exponeringen ($IR_1 - IR_0$) och således blir andelen av incidensraten som "beror på" exponeringen (också kallat "rate fraction")

$$(IR_1 - IR_0) / IR_1 = (RR - 1) / RR \quad (\text{eftersom } RR = IR_1 / IR_0).$$

² Ibland används begreppet "attributable fraktion" synonymt med EF.

Detta mått används ibland för att skatta etiologiska fraktionen (19).

Om den relativa risken för nacksmärta bland sömmerskor är 5 blir den andelen av nya fall som "beror på exponeringen att vara sömmerska" $0,8 \left(\frac{5-1}{5} = 0,8 \right)$. Det innebär att bland 100 sömmerskor med sådan smärta skulle det endast ha funnits 20 fall om de inte arbetat som sömmerskor (allt annat lika).

Ett närliggande mått är "probability of causation", dvs sannolikheten för att sjukdomen hos en individ beror på "exponeringen" (21). Detta mått har varit föremål för diskussion i amerikanska domstolar, ofta i samband med cancer orsakad av radioaktiv strålning. Det finns de som menar att gränsen för kausalt och ersättningsbart samband ska gå vid $RR=2$. Man kan t ex visa att om exponeringen gör att sjukdomen uppträder tidigare på grund av exponeringen kan "rate fraction" underskatta "probability of causation". Man bör dock vara medveten om att i det flesta fall så är osäkerheten i uppskattningen av den relativa risken betydande och man saknar exakt kunskap om hur sambandet mellan exponering för olika faktorer och sjukdomen. En uppskattning av RR och beräkning av "rate fraction" kan då ge uppfattning om storleksordningen av sannolikheten för att sjukdomen hos en individ beror på exponeringen.

Om den relativa risken är mycket hög blir den etiologiska fraktionen stor och närmar sig 100 %, dvs praktiskt taget alla fall "beror" på exponeringen. Det är i medicinska sammanhang ovanligt med relativa risker över 10, vilket motsvarar att 90 % av fallen beror på exponeringen om ovanstående formel används för att skatta EF. Trots denna höga risk skulle alltså ändå 10 % av fallen ha inträffat om inte den undersökta faktorn fanns. Vid en låg relativ risk blir den etiologiska fraktionen liten, dvs den etiologiska fraktionen närmar sig 0 när den relativa risken närmare sig 1,0. Vid en relativ risk på 1,1 så är EF 9 %, dvs mer än nio av tio fall av sjukdomen skulle ändå ha inträffat om formeln ovan tillämpas. Man kan dock argumentera för att en betydligt större andel orsakas av exponeringen även vid denna relativa risk, t ex om tidpunkten för insjuknande blir tidigare för flertalet fall (22).

I vissa fall redovisas den etiologiska fraktionen för hela befolkningen, dvs man tar hänsyn till hur stor andel av befolkningen som är exponerad för faktorn. Om t ex 2% av befolkningen arbetar som sömmerskor och den etiologiska fraktionen är 0,8 för smärta i skuldra-nacke bland sömmerskor blir den etiologiska fraktionen i befolkningen 0,074 för smärta i skuldra-nacke pga arbete som sömmerska. Det innebär att 7,4% av alla fall med smärta i skuldra/nacke i befolkningen "beror på" arbete som sömmerska (för formel se (1)).

Om det saknas kunskap om dos-responssambandet, t ex på grund av att det inte finns sådana studier kan man inte bedöma hur stor risken är att drabbas av sjukdom vid en viss exponering, även om man känner exponeringen i detalj.

Samverkande faktorer

De flesta sjukdomar beror på flera olika orsaker, man kan t ex alltid hävda att det förekommer både miljömässiga och genetiska orsaksfaktorer. Ibland talar man om "synergi" när de olika faktorerna förstärker varandra och "antagonism" när de motverkar varandra. Begreppsbildningen är dock långt ifrån klar, och beror bland annat på om man studerar relativa eller absoluta risker (för en mer ingående diskussion se (1)).

Frågan om en sjukdom eller exponering kan ersättas av försäkringar avgörs genom politiska beslut eller avtal. Ersättningens storlek styrs vanligen inte av hur säker man är på att det är ett orsakssamband utan antingen utgår ersättning eller ej. I USA diskuterades under 1980-talet att man skulle försöka fastställa hur stor andel av sjukdomen ("assigned share") som orsakades av faktorn ifråga (i detta fall radioaktiv strålning) och utge ersättning därefter (23). Det fanns dock många både statistiska, epidemiologiska och legala invändningar mot modellen (24-26).

I försäkringsmedicinska bedömningar är man oftast intresserad av faktorns betydelse i det enskilda fallet, dvs. vad skulle ha hänt om inte faktorn funnits. Ersättningar baseras vanligen på den skada som faktorn gjort. Det betyder att man hos en person som röker och samtidigt utsätts för en arbetsmiljöfaktor ska bedöma om arbetsmiljöfaktorn hos en rökare kan orsaka sjukdom. Ibland undantar lagstiftaren/försäkringen möjligheten att få ersättning när individen är extremt känslig. I propositionen när lagen om arbetsskadeförsäkringen ändrades 2002 anges att faktorer som vanligen inte betraktas som skadliga inte ska leda till ersättning för en extremt känslig person (prop 2001/02:81, sid 45). Exakt vad som menas med detta finns inte exemplifierat och det saknas en tydlig rättspraxis. I sista hand blir det den som tolkar lagen/avtalet som bedömer om ersättning ska utgå. En bra kunskapsöversikt är då ett viktigt bidrag i beslutsprocessen.

Referenser

- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):38.

- Järholm B, Bohlin I. Evidence-based evaluation of information: The centrality and limitations of systematic reviews. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2014; 42(Suppl 13):3-10.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(4):454-65.
- James A, Horton R, Collingridge D, McConnell J, Butcher J. The Lancet's policy on conflicts of interest--2004. *Lancet*. 2004;363(9402):2-3.
- Wulff HR, Gøtzsche PC. Rational diagnosis and treatment : evidence-based clinical decision-making. 3rd ed. ed. Oxford: Blackwell Science; 2000.
- Järholm B. [An observational study requires careful consideration by the reader]. *Läkartidningen*. 2001;98(49):5631-7.
- Rosén M, Axelsson S, Lindblom J. [Don't throw out the observation studies with the bath-water. Assess their quality instead]. *Läkartidningen*. 2008;105(45):3191-4.
- Humans IWGotEoCRt. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 97. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2008;97:3-471.
- Wulff HR, Andur Pedersen S, Rosenberg R, Persson A. Medicinens filosofi. Göteborg: Daidalos : Vinga press; 1992.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
- Greenland S. Re: "Those who were wrong". *Am J Epidemiol*. 1990;132(3):585-6.
- Greenland S. Science versus advocacy: the challenge of Dr. Feinstein. *Epidemiology*. 1991;2(1):64-72.
- Eysenck HJ. Were we really wrong? *Am J Epidemiol*. 1991;133(5):429-33.
- Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol*. 1976;104(6):587-92.
- Andersen JH, Haahr JP, Frost P. Risk factors for more severe regional musculoskeletal symptoms: a two-year prospective study of a general working population. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1355-64.
- Leaver R, Harris EC, Palmer KT. Musculoskeletal pain in elite professional musicians from British symphony orchestras. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(8):549-55.
- Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol*. 1988;128(6):1185-97.
- Cologne J, Cullings H, Furukawa K, Ross P. Attributable risk for radiation in the presence of other risk factors. *Health Phys*. 2010;99(5):603-12.
- Beyea J, Greenland S. The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation. *Health Phys*. 1999;76(3):269-74.
- Greenland S. Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Public Health*. 1999;89(8):1166-9.
- Lave LB. Who needs causation probabilities? *Risk Anal*. 1986;6(3):359-61.
- Cox LA. Statistical issues in the estimation of assigned shares for carcinogenesis liability. *Risk Anal*. 1987;7(1):71-80.
- Rosenberg D. The uncertainties of assigned shares tort compensation: what we don't know can hurt us. *Risk Anal*. 1986;6(3):363-9.
- Seiler FA. Assigned shares and combined insults. *Risk Anal*. 1986;6(3):371-2.

2. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön

Bakgrund

Inledning

Parkinsons sjukdom tillhör gruppen neurodegenerativa (nervnedbrytande) sjukdomar. Till gruppen hör också Alzheimers sjukdom och amyotrofisk lateral skleros (ALS). Prevalensen (förekomsten) i Sverige är för Parkinsons sjukdom 150 per 100 000 invånare och överlevnaden är oftast flera decennier (Nyholm 2003).

De neurodegenerativa sjukdomarna utmärks av att de blir allt vanligare med tilltagande ålder och endast i undantagsfall debuterar före 20 års ålder. Naturalförloppet är alltid kroniskt progressivt och beror på successiv förlust av nervceller som börjar många år innan kliniska symptom blir uppenbara. Förlust av nervceller tillhör ju också det normala åldrandet, men utmärkande för dessa sjukdomar är degeneration av för respektive sjukdom specifika nervcellstyper. Med tilltagande sjukdomsprogress blir dock vid alla tillstånden nervcells-förlusten mer generell och symptomen också alltmer överlappande.

Diagnosen för de olika neurodegenerativa sjukdomarna baseras på symptom och undersökning av specialist. Tidigt i förloppet är symptomen mindre uttalade och en diagnos kan endast beskrivas som möjlig. Successivt blir symptomen mer uttalade och det tillkommer andra för sjukdomen typiska symptom och diagnosen kan beskrivas som sannolik. Så småningom blir den kliniska diagnosen definitiv. Dock kan olika sjukdomsmekanismer orsaka likartade symptom varför säker diagnos ofta inte kan fastställas förrän efter döden.

Diagnostiska kriterier för Parkinsons sjukdom

Vid epidemiologiska studier av Parkinsons sjukdom är det av största vikt att kunna värdera diagnosens kvalitet när samband mellan exponeringar och äkta Parkinsons sjukdom skall värderas. Rörelserubbningar som liknar Parkinsons sjukdom kan orsakas av sjukdom i hjärnans blodkärl, hjärninflammation eller av andra neurodegenerativa sjukdomar (Nyholm 2003), vara en biverkan av läkemedelsbehandling (Nyholm 2003) eller orsakas av toxisk påverkan, framför allt från metallen mangan (Gunnarsson 2003). Tillstånden kallas Parkinson plus-syndrom, parkinsonism respektive manganism och typiskt är att mediciner som lindrar Parkinsons sjukdom (framför allt L-dopa) inte påverkar symtomen vid dessa tillstånd.

Under 1960-talet började diagnostiska kriterier formuleras både för att kunna utvärdera effekten av olika farmakologiska behandlingar men också för att i epidemiologiska

studier kunna värdera olika typer av riskfaktorer för insjuknande. Kriterierna formulerades utifrån vilka symptom som krävdes för diagnos respektive exkluderade Parkinsons sjukdom.

I det s k UK Parkinson's Disease Society Brain Bank dokumentet 1988 formulerades kriterier för diagnostik av äkta Parkinsons sjukdom (Gibb 1988). För diagnosen äkta Parkinsons sjukdom krävdes alltid brist på rörelser (bradykinesi) samt närvaro ett eller flera av kardinalsymptomen muskelstelhet, skakningar vid vila (vilotremor), samt dålig balans (postural instabilitet). Tilläggs-kriterier var att symptomen initialt var asymmetriska, förloppet var kroniskt samt inte förbättrades av L-dopa. Dessutom fanns en lista med symptom och tillstånd som exkluderade Parkinsons sjukdom. Baserat på hur många kardinalsymptom i kombination med tilläggs-kriterier som förekommer kunde diagnosens styrka kategoriseras som kliniskt möjlig, kliniskt sannolik eller kliniskt definitiv Parkinsons sjukdom.

Validering av respektive kriterier mot resultat av obduktion har publicerats. När UK Parkinson's Disease Society Brain Bank kriterierna har validerats mot resultat av obduktion har diagnosen äkta Parkinsons sjukdom verifierats för 82% (Hughes 1992). Utöver kardinalsymptomen var symmetrisk debut, samt avsaknad av atypiska symptom eller andra tecken på parkinsonism bästa prediktorer. För att differentiera äkta Parkinsons sjukdom mot demens av Lewy body typ var asymmetri av symptom och positiv respons på L-dopa bästa prediktorn (Litvan 1998).

Därför har vi i aktuell genomgång av artiklar retrospektivt tillämpat de *kliniska diagnos-kriterier* som formulerades av UK Parkinson's Disease Society Brain Bank och i bilaga 4 för respektive studie noterat vilken diagnostisk styrka som fallen har, kategoriserat som; kliniskt möjlig Parkinson sjukdom, kliniskt sannolik Parkinson sjukdom respektive kliniskt definitiv Parkinson sjukdom.

Histopatologiska förändringar

Vid äkta Parkinsons sjukdom finner man centralt i hjärnan förlust av (degeneration) av nervbanor som innehåller signalsubstansen dopamin. Dessa bansystem är viktiga för att våra viljestyrda rörelser blir mjuka och väl anpassade till situationen, ungefär som servofunktionen i bilar för styr- och bromsfunktion. Kliniska symptom uppträder inte förrän 80 % av nerverna med dopamin har försvunnit (Gibb 1988).

För nervcellernas underhåll och funktion behövs väl fungerande enzymer, som ofta är stora och komplext formade (veckade) proteiner. Enzymerna omsätts kontinuerligt utifrån cellens aktuella behov och nybildningen styrs av gener. Mutationer och sannolikt också toxisk påverkan kan göra att proteinerna inte får rätt struktur utan blir felveckade ('misfolded') och därmed förlorar sin funktion. Felveckade proteiner bryts successivt ner men ibland överstiger bildningen nedbrytningshastigheten och då lagras de i cellens ofta sjukdoms-specifika sopsäckar", (inklusionskroppar i cytoplasman), vid Parkinsons sjukdom koncentriskt uppbyggda s k Lewy bodies i cytoplasman. Inklusionerna innehåller det synapsrelaterade proteinet α -synuklein och påträffas först i motoriska kärnor till den parasympatiska vagus-

nerven, senare i dopaminnerver i rörelsecentrum (substantia nigra). Vid obduktion påträffas Lewy bodies hos 2-10% av äldre utan neurologisk sjukdom och de har föreslagits vara tecken på en "preklinisk" neurodegenerativ process som kan leda till äkta Parkinsons sjukdom eller demens med Lewy bodies (Nyholm 2003).

Vid de neurodegenerativa sjukdomarna finns inlagringar i nervceller av felveckade proteiner. Ansamlingarna är vid respektive sjukdom mer frekventa i specifika nervbanor vilket förklarar specifik patologi och symptomatologi, men senare i sjukdomsförloppet drabbas allt fler områden och symptomen blir alltmer överlappande. Vid Parkinsons sjukdom är det felveckade proteinet α -synuklein som återfinns i inklusionskropparna Lewy bodies.

Neurotoxicitet och dopaminerga nerver i djurstudier

Under senaste årtiondet har djurstudier påvisat möjliga neurotoxiska mekanismer av olika bekämpningsmedel (Li 2005). Paraquat medför ökad oxidativ stress och celledöd av dopaminerga nerver. Mangan-etylen-bis-dithiocarbamat (MEBC) är aktiv substans i fungiciden Maneb. MEBC orsakar hos möss selektiv degeneration av dopaminerga nerver. Mekanismer för detta är störning av mitokondriernas funktion, ökad oxidativ stress samt hämning av ubiquitin-proteasom-systemet, som sköter cellens "sophantering". Ziram, en annan dithiocarbamat, hämmar i cellkulturer E1-ligas. Ligaset är viktigt för märkning av felveckade proteiner med ubiquitin, som adresserar proteinet till protasomen för nedbrytning. Djurstudier visar att den neurotoxiska effekten av Paraquat ökar vid samtidig exponering för Maneb. Detta indikerar att toxicitet på dopaminnerver förstärks när olika bekämpningsmedel kombineras.

Genetik och Parkinsons sjukdom

Tvillingstudier kan ge information om miljö eller arv är orsak till en sjukdom; högre konkordans (samstämmighet) för enäggss- än för tvåäggstvillingar indikerar att genetisk disposition är bidragande orsak. För Parkinsons sjukdom generellt har konkordansen uppgetts till 20% respektive 12%, men för fall med debut före 50 års ålder uppgavs konkordansen till 100% respektive 17%, dock baserat på få fall (Tanner 1999). I släkter med Parkinsons sjukdom har mer än tio olika mutationer identifierats och de drabbar flera olika kromosomer (Wirdefeldt 2011).

Utöver de mutationer man finner i släkter med hög penetrans (genomslag) av Parkinsons sjukdom kan variation av alleler (anlag) i en gen orsaka ökad mottaglighet för sjukdomen. Databasen PDGene (www.pdgene.org) vid Max Planck Institutet i Berlin omfattar alla studier som publicerats kring samband mellan gener och Parkinsons sjukdom. Mars 2013 omfattade databasen 880 studier som berörde drygt 900 gener och drygt 3400 fall av genetisk polymorfism (variation) associerat till Parkinsons sjukdom.

Interaktion mellan gener och neurotoxicitet

I några epidemiologiska studier (se mer i slutet av avsnitt 3.3) har man utifrån teoretisk förkunskap valt gener/alleler som påverkar detoxifierande enzym (som hanterar gifter) och studerat dessa tillsammans med information om aktuella exponeringar. Funktionen för dessa gener beskrivs här kortfattat.

Glutationtransferas (GSTs) är en allmänt förekommande grupp av detoxifierande enzymer. GSTs uppbyggnad bestäms av hur alleler är kombinerade i GSTT1- och GSTM1-lokus (platsen för genen) i kromosomen (Menegon 1998). Varierande kombinationer av alleler i genen kallas för genetisk polymorfism och påverkar specificitet, effektivitet och stabilitet av det enzym som genen styr tillverkningen av.

Paraoxanase är ett annat enzym involverat i detoxifieringen av miljögifter såsom organiska fosfater och är därför särskilt betydelsefullt vid nedbrytningen av insekticiderna diazinon och chlorpyrifos. Enzymets tillverkning styrs från PON1-genen. Polymorfism i PON1 (lokus position 55 i genen) är en kandidat för att enzymet får minskad detoxifierande förmåga med påverkan av dopaminnerver (Manthripragada 2010).

P-glykoprotein tillhör den stora gruppen av energitransporterande protein (adenosintrifosfatbindande casset ABC) transportörer och tillverkningen styrs av ABCB1-lokus på kromosom 7. Detta stora glykoprotein binder till en stor grupp ämnen, såväl kroppsegna som olika bekämpningsmedel, och transporterar aktivt ämnet över cellmembran, så att det kan användas eller brytas ner. Flera studier indikerar att polymorfism i genen för ABCB1 kan påverka den individuella känsligheten för klororganiska insekticider (Dutheil 2010).

Intag av drogen MPTP orsakar kraftig ökning av fria syreradikaler och snabbt förlöpande Parkinsons sjukdom. Därför har man testat hypotesen att nedsatt funktion för mangan-superoxid-dismutas (ett av de viktigaste enzymen som oskadliggöra fria syreradikaler i mitokondrierna) har samband med Parkinsons sjukdom. Tillverkningen av mangan-superoxiddismutas styrs av SOD2-genen och även här är genetisk polymorfism vanligt förekommande (Fong 2006). Vid nedbrytning av dopamin bildas intermediären quinon, som också medför en kraftig ökning av fria syreradikaler. Quinon metaboliseras av quinon-reduktas-1 som också påverkas av genetisk polymorfism.

Material och Metod

Litteratursökning

I samarbete med medicinska biblioteket Sahlgrenska universitetssjukhuset genomfördes april 2012 en första sökning i de medicinska databaserna Pubmed, Embase och Arblin. Efter genomgång av de artiklar som kom fram gjordes kompletterande sökning april 2013. Sökningarna begränsades till publikationer på engelska eller skandinaviskt språk. I Pubmed användes för studiedesign MeSH termerna *cohort*, *epidemiol**, *epidemiologic studies*, för sjukdom *Parkinson*, *Parkinsonian disorder* samt *Parkinson disease* och för exponering

employment, workplace, professions, career, career choice, job, occupations, employment, occupational health, occupational medicine, occupational exposure, occupational injuries, occupational diseases samt *Electromagnetic fields*. I Embase och Arblin användes motsvarande söktermer. Detta resulterade i 835 publikationer (varav en del dubletter). Efter granskning av rubriker (och vid behov abstract) identifierades 146 artiklar. Under läsningen identifierades ytterligare några få artiklar som rekviderades. Detta gällde framför allt referenser som kompletterade beskrivningen av hur fall identifierats eller kohort skapats.

Separat sökning genomfördes också efter artiklar som behandlade hela gruppen av neurodegenerativa sjukdomar. Då använde vi MeSH termerna för sjukdom *frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, subacute combined degeneration*, samt *striatonigral*. Efter granskning identifierades ytterligare 15 artiklar. Av dessa berördes Parkinsons sjukdom i 13 artiklar.

Kvalitetsgranskning

De flesta publicerade systematiska litteraturöversikter över epidemiologiska studier saknar en evidensbaserad kvalitetsklassning av de artiklar som inkluderats i översikt och metaanalys. Detta är ett problem eftersom evidensen av studiens resultat är helt beroende av studiedesign, om och hur man tagit hänsyn till olika typer av bias, 'confounding' (påverkande/störande faktorer), etc.

År 2000 publicerade en forskargrupp en checklista för granskning av observationsstudier inför metaanalyser (Stroup 2000). SBU har utvecklat mallar för kvalitetsgranskning av läkemedels- och behandlingsstudier med mallar för bl a randomiserade studier och observationsstudier (SBU 2013). GRADE 'guidelines' erbjuder system för kvalitetsrankning av evidens vid systematiska litteraturöversikter, men även dessa har fokus på behandlingsstudier (Guyatt 2011a). I artikelserien belyses vikten av att granska om selektiva urval/bortfall orsakat 'selektionsbias' (Guyatt 2011d) och att det är större chans att studier som ger signifikanta skillnader publiceras än dito med noll-resultat (Guyatt 2011b). Både i behandlingsstudier och i epidemiologiska studier gäller att styrkan av ett identifierat samband ökar av en samtidig dos-respons effekt (Guyatt 2011c). Baserat på dessa mallar och riktlinjer skapade vi granskningsmallar inför vår genomgång av epidemiologiska artiklars evidens för samband mellan exponeringar i arbete och neurodegenerativ sjukdom, se bilaga 1 och 2.

Guidelines för kvalitetsrankning av epidemiologiska studier utifrån vetenskaplig design och hänsyn till bias och confounding publicerades 2003 av Carmel Armon (Armon 2003). Artikeln presenterade en systematisk översikt av publicerade artiklar om riskfaktorer vid ALS och resultaten värderades utifrån vilken evidensklass som respektive artikel hade. Vi har i vår granskning av artiklar därför också kategoriserat varje artikel utifrån Armons vetenskapliga kvalitetsklassning, se bilaga 3. Klassificeringarna har vi två författare gjort oberoende av varandra och vid olika klassning har vi haft en konsensusdiskussion. Klass I innebär avsaknad av svagheter, vilket är mycket ovanligt vid epidemiologiska studier. Dessa krav kan endast tillfredsställas i experimentella studier där man har full kontroll över både forskningspersoner och miljöfaktorer. Klass II är studier av hög klass och i

den gruppen hamnar några få epidemiologiska studier. Även studier av klass III har hög vetenskaplig standard med god kontroll över 'bias' och 'confounding'. Studier av klass IV har betydande brister som gör att generella slutsatser inte skall dras utifrån resultaten. Till den klassen hör många äldre studier. Vi fann också flera studier av klass V och där är de metodologiska bristerna så stora att inga slutsatser skall dras från resultaten. Vi har valt att basera tabellverk och slutsatser endast på epidemiologiska studier av acceptabel kvalitet, dvs klass I-III men redovisar också vilka studier som granskats och tilldelats klass IV och V. Även om inte resultaten används från dessa lägre klassade studier så innehåller några artiklar intressanta observationer, som därför lyfts fram i diskussionen.

Inför användningen av denna kvalitetsmall fullgjorde vi ett blindtest där vi genomförde en granskning av cirka 20 artiklar där vår gradering sedan jämfördes med den gradering som Armon använt på dessa artiklar och vi erhöll då total överensstämmelse mellan dessa båda graderingar. Det skall i sammanhanget dock tilläggas att Armons klassificering även använts av Sutedja (Sutedja 2009) och det som utmärker denna tillämpning av Armons klassning är att man för nästan alla artiklar klassat dem som sämre (ett steg lägre i klassningen) än vad både Armon och vi gjort. Med vår gräns för inklusion (steg III eller bättre) och Sutedja et als granskningsresultat hade praktiskt taget inga artiklar accepterats för vår meta-analys.

Metaanalys och metodik

Resultaten från de enskilda studier vi gått igenom kommer att presenteras dels översiktligt och deskriptivt i tabellform, dels analytiskt i form av metaanalyser. Detta avsnitt redovisar i korta drag de begrepp som vi använt i metaanalysen för presentation och analys. De utfallsmått vi använt för analys kan översiktligt beskrivas som en form av Relativ Risk (RR), ett begrepp som med den låga incidens/prevalens som förekommer med denna diagnos kan innefatta utfallsmått som t.ex. oddskvoter (OR). Vi kommer alltså konsekvent att beteckna riskmåttet/riskskattningen som RR, och för en närmare specifikation av bakgrunden till hur detta riskmått kommit fram i de enskilda studierna hänvisas till originalreferensen i referenslistan.

Metaanalysen syftar till att beräkna en sammanfattande riskskattning för studier som analyserat en gemensam exponeringsfaktor. Sammanfattningen tar hänsyn till den precision som den enskilda studiens riskskattning beräknats med och det enskilda studieresultatet viktas vid sammanfattningsberäkningen med hänsyn till denna precision, där en studie med låg precision (ett brett konfidensintervall för riskskattningen) får en låg vikt, en studie med hög precision (snävt konfidensintervall) följaktligen viktas högt. Den sammanfattande riskskattningen presenteras som en RR tillsammans med ett 95% konfidensintervall. Vi kommer att grafiskt illustrera sammanfattningen och de enskilda ingående studierna med en 'forest plot' där de enskilda studiernas RR och deras 95 %-iga konfidensintervall tillsammans med sammanfattningsmålet och dess 95% konfidensintervall visas. I diagrammet visas också den vikt, uttryckt i %, som är kopplad till den betydelse den enskilda studien har i sammanvägd riskberäkning.

Vid analysen kommer vi att skilja på metaanalyser baserade på en 'fixed effect' modell eller en 'random effects' modell. En 'fixed effect' modell utgår från att de analyserade

studierna utgör ett rent slumpmässigt urval från en och samma studiepopulation med en konstant populationsparameter, en populations RR. I kontrast till detta utgår en 'random effects' modell från att det finns en variation mellan olika studiepopulationer där RR kan variera utöver den rena slumpeffekten beroende på urval av studier, och materialet vi analyserar kan sägas vara heterogent med avseende på exponeringsfaktorns effekt på sjukdomen. Det kan t.ex. vara så att manligt dominerade studiepopulationer har en RR som är skild från kvinnligt dominerade studiepopulationer. Ett kriterium för att välja mellan dessa två modelltyper är att beräkna det som benämns statistisk heterogenitet med I^2 -statistikan. Denna kan få värden mellan 0 och 100%, och en ofta använd tumregel är att ange intervall för I^2 med gränserna 25%, 50% och 75%. Där har värden under 25% betecknats som låg, värden mellan 25% och 50% som moderat, och värden över 75% som hög heterogenitet. Detta kan vara vägledande vid val mellan 'fixed effect' och 'random effects' modeller, där hög heterogenitet är indikation för 'random effects' modell. Vid de analyser som rapporteras här med olika epidemiologiska studier som grund har 'random effects' modeller nästan alltid varit den relevanta ansatsen.

Analyserna kommer att visas dels för hela det ingående materialet, dels stratifierat på olika bakgrundsfaktorer som à priori bedömts relevanta för att bland annat förstå grunden till en observerad heterogenitet.

Ett skevt urval av studier i form av 'publication bias' där studier som uppvisar statistiskt signifikanta resultat kan ha större sannolikhet att bli publicerade i vetenskapliga tidskrifter än studier som icke uppvisar statistisk signifikans har utvärderats med 'funnel plots'. Man kan från figuren genom dess grad av asymmetri få en uppfattning av om denna snedvridning av urval till tidskrifter kan ha förekommit. Vi har också kompletterat figuren med två statistiska test av 'publication bias'.

En figur som ger en viss insikt i hur kunskapen utvecklats över tid vad gäller exponeringsfaktorns påverkan på sjukdomen ges i en 'metacum' figur. Denna startar med riskskattningen från den allra tidigaste studien och beräknar därefter sammanfattningsmättet när allt fler enskilda studiers resultat ackumuleras till den sammanfattande beräkningen. Man kan alltså följa hur kunskapsmassans ökning påverkar sammanfattningsmättet. Detta kan också ge en viss inblick i om 'publication bias' verkar föreligga.

Den metodologiska bakgrunden till den fullgjorda metaanalysen är främst avsnittet Meta-Analysis i (Rothman 2008). Beräkningarna är i huvudsak fullgjorda med användning av rutiner inom statistikprogrammet STATA (Sterne 2009).

Kvalitetsklassning

Av 147 identifierade epidemiologiska artiklar som berörde Parkinsons sjukdom behandlade åtta metodaspekter, 13 var översiktsartiklar eller metaanalyser medan 34 saknade information om yrkesexponering. Övriga kvalitetsgranskades systematiskt och rankades utifrån aktuella mallar (Armon 2003). Ingen publikation uppfyllde fullt ut Armon klass I. Kriterierna för metodologiskt relevanta artiklar (Armon klass II-III) uppfylldes av 49 studier. Av dessa var 27 fall-kontroll-studier (Brighina 2008, Butterfield 1993, Coon 2006, Dutheil 2010, Elbaz

2009, Fall 1999, Firestone 2010, Fong 2007, Frigerio 2005, Gorell 1997, Hancock 2008, Harris 2012a, Harris 2012b, Hertzman 1990, Hertzman 1994, Kenborg 2011, Kuopio 1999, Manthripragada 2010, Menegon 1998, Noonan 2002, Rugbjerg 2011, Savitz 1998b, Seidler 1996, Semchuk 1992, Tanner 2009, Tanner 2011, Wang 2011) och 22 studier av annan design (kohort, tvärsnitt, register) (Ascherio 2006, Baldi 2003b, Chen 2006, Feldman 2011, Feychting 2003, Forel 2006, Fryzek 2005, Håkansson 2003, Johansen 1998, Johansen 2000, Kamel 2007, Kenborg 2012a, Lehman 2012, Li 2009, Park 2005b, Petrovitch 2002, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007, Stampfer 2009, Tuchsén 2000, Wastensson 2006).). I bilaga 4 finns sammanfattning och kvalitetsvärdering av respektive studie.

Övriga 44 artiklar hade så stora metodologiska svagheter att det inte var relevant att dra generaliserbara slutsatser av de resultat som presenterades; Armon klass IV (Baldereschi 2003, Baldi 2003a, Das 2011, Dick 2007a, Frigerio 2006, Gorell 1998, Herishanu 2001, Hofmann 2006, Kenborg 2012b, Kirkey 2001, Marsh 2006, McDonnell 2003, Ohlson 1981, Park 2006, Peretz 2005, Rocca 1996, Schulte 1996, Steenland 2013, Tanaka 2011, Tomenson 2011), Armon klass IV-V (Behari 2001, Dick 2007b, Duzcan 2003, Gorell 2004, Hubble 1993, Liou 1997, Ngim 1989, Nuti 2004, Park 2005a, Rybicki 1999, Smargiassi 1998, Stern 1991, Tsui 1999, Werneck 1999, Vlainjac 2010, Wong 1991, Yesalis 1985) och Armon klass V (Dhillon 2008, Goldman 2005, Park 2004, Racette 2005, Wechsler 1991, Wright 2005)

Resultat

Risk- och friskfaktorer utan direkt koppling till exponeringar i arbetet

Eftersom Parkinsons sjukdom blir allt vanligare med tilltagande ålder måste hänsyn till ålder tas i analysen. Många livsstilsfaktorer är mer frekventa i vissa yrkessituationer, såsom bruk av tobak, alkohol, kaffe, te, diet samt övervikt. Vid epidemiologiska analyser av Parkinsons sjukdom måste man ta hänsyn till dessa faktorer. Inträngande analys av dessa faktorer i relation till Parkinsons sjukdom presenteras i en mycket gedigen översiktsartikel av Karin Wirdefeldt et al (Wirdefeldt 2011). 'Confounding' uppstår om en risk- eller skyddsfaktor är olika fördelad mellan fall och kontroller. De riskskattningar från originalartiklarna vi använder i metaanalysen är i praktiskt taget alla fall de som framkommit där man tagit hänsyn till 'confounders', dvs. det som i många artiklar benämns som 'adjusted', eller justerade riskskattningar.

Ålder och kön

Parkinsons sjukdom är vanligare hos män jämfört med kvinnor, och kvoten mellan antal incidenta manliga och kvinnliga fall är i en meta-analys av sju studier angiven till 1,49 (95% konfidensintervall 1,24 – 1,95) (Wooten 2004) och i ytterligare en meta-analys av 19 studier till 1,46 (95% konfidensintervall 1,24 – 1,72) (Taylor 2007). I den senare meta-analysen inkluderades fyra studier från Asien och där var det ingen könsskillnad. I de 15 studierna från Europa/USA var kvoten 1,58 (95% konfidensintervall 1,12 – 2,22). Incidensen ökar med tilltagande ålder. Få fall debuterar före 40 års ålder, i åldersintervallet 50-59 år

rapporterades i en stor finsk studie incidenstal runt 20 per 100 000 invånare och en topp 70-79 års ålder med 93 fall per 100 000 invånare och år (Marttila 1976). Liknande siffror rapporteras från andra länder (Wirdefeldt 2011).

Rökning

Under 1970-talet observerades att rökning var mindre vanligt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Sedan 1980-talet har ett stort antal epidemiologiska studier genomförts med olika design; fall-kontroll, kohort och tvillingstudier. En publicerad metaanalys omfattande 48 studier i 20 länder visade med "aldrig rökare" som referens att sammanvägda risken var för rökare 0,39 (95% konfidensintervall 0,32 - 0,47) och för före detta rökare 0,80 (95% konfidensintervall 0,69 - 0,93) (Hernan 2002). Uppföljning av en kohort på drygt 300 000 personer visade att rökning 1-9 år gav OR 0,96 med allt större underrisk ju längre personen rökt; 30 års rökning gav OR 0,59 (Chen 2010). Även egen snusning eller att växa upp med föräldrar som röker minskar risken för Parkinsons sjukdom. Detta samband förklaras inte av bias; t ex att Parkinsons sjukdom mer sällan skulle diagnosticeras hos rökare ('informations bias'), ökad dödlighet bland rökare av andra, konkurrerande, sjukdomar (selektions bias), personer med Parkinsons sjukdom skulle vara mindre benägna att röka ('reverse causation'), eller både Parkinsons sjukdom och rökning skulle kunna vara kopplat till en hittills okänd faktor ('confounding'). De omfattande epidemiologiska studier som genomförts ger inte stöd för några av dessa förklaringar utan riskminskningen kopplat till rökning är säkerställd (Wirdefeldt 2011). Mycket talar för att mekanismen för detta är att nikotin har en neuroprotektiv (nervskyddande) effekt. Nikotin hämmar bildningen av α -Synuklein, som tillsammans med andra felveckade proteiner är ansamlade i 'Lewy bodies' (Quik 2004).

Alkohol

Flera epidemiologiska studier indikerar att alkohol kan minska risken för Parkinsons sjukdom, men sambandet minskar/försvinner när analysen justerar för 'confounders', framför allt rökning. Slutsatsen av publicerad forskning blir dock att också alkohol kan vara en svag skyddsfaktor mot Parkinsons sjukdom (Wirdefeldt 2011).

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet i relation till Parkinsons sjukdom har endast studerats i några få studier och de indikerar att kraftig fysisk aktivitet kan utgöra ett visst skydd (Wirdefeldt 2011).

Östrogen

Parkinsons sjukdom är vanligare hos män och kan eventuellt förklaras av en möjlig nervskyddande effekt hos östrogen (Wirdefeldt 2011).

Övriga faktorer

Inga tydliga samband finns mellan *övervikt* och Parkinsons sjukdom. Relationen till intag av kaffe och te har undersökts i många studier. Sammanfattnings finns starkt stöd för att *kaffekonsumtion* minskar risken för Parkinsons sjukdom. Sambandet var tydligast bland män men var svagare hos kvinnor som medicinerade med östrogen (på grund av att östrogen hade starkare skyddseffekt). Koffein kan ha en nervskyddande effekt. I studier där man i analyserna justerat för intag av kaffe finner man att intag av *svart te* (men inte grönt te) också har en skyddande effekt. Därför måste detta bero på någon annan substans än koffein. Starkt stöd finns för att intag av *mjölkprodukter* ökar risken för Parkinsons sjukdom hos män. Intag av *antioxidanter* verkar inte ha något tydligt samband till Parkinsons sjukdom. I övrigt har inga tydliga samband mellan dietära faktorer och Parkinsons sjukdom påvisats (Wirdefeldt 2011).

Samband till exponering för pesticider

Flest epidemiologiska studier berör samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för olika bekämpningsmedel (pesticider), se bilaga 4. De definieras som kemikalier avsedda att döda eller förhindra framväxt/tillväxt av skadliga organismer och indelas i herbicider, insekticider, och fungicider. I många länder krävs certifikat för att införskaffa och sprida pesticider. Till herbicider (ogräsmedel) hör bl. a. Paraquat, till insekticider (mot insekter) bl. a. rotenon, permetrin, parathion, diazinon och chlorpyrifos samt till fungicider (mot svampangrepp) hör bl. a. diphenyl. I 24 av de metodologiskt relevanta studierna har samband till pesticider studerats, se tabell 1. Ytterligare information om respektive publikation finns i bilaga 4.

Tabell 1. Sammanställning av epidemiologiska studier kring exponering för bekämpningsmedel och Parkinsons sjukdom. Konfidensintervall inom parentes och riskskattningen uttryckt som RR och med den precision som anges i respektive publikation. M= män, K =kvinnor

Artikel	Pesticider, ej specificerat	Kommentar
Hertzman 1990	2,23 (1,08-4,60) M+K	Exponering som 'chemical spraying'. 95% KI här framräknat från OR och p-värde.
Semchuk 1992	2,25 (1,27-3,99) M+K	Ojusterade ('Crude') RR. Viss möjlighet till dos-respons analys.
Hertzman 1994	2,32 (1,10-4,88) M 1,36 (0,48-3,85) K	Resultat för populationsbaserad referensgrupp. Analys baserat på yrken där exponering för pesticider ansågs sannolik.
Seidler 1996	2,1 (1,4-3,2) M+K	Resultat för populationsbaserad referensgrupp och för ospecifikt produktamn.
Menegon 1998	2,3 (1,2-4,4) M+K	
Fall 1999	2,8 (0,89-8,7) M	Hantering av pesticider inom yrke.
Kuopio 1999	1,02 (0,63-1,65) M+K	Kombinerat riskmått för regelbunden och tillfällig användning av pesticider.
Petrovitch 2002	1,9 (1,0-3,5) M	Analys baserat på yrke där exponering för pesticider ansågs sannolik. Dos-responsanalys möjlig. Riskskattning här för längsta exponeringstid. Signifikant trend för exponeringsår, p=0,006.
Baldi 2003b	5,63 (1,47-21,58) M 1,02 (0,22-4,82) K	Exponering enligt JEM (Job Exposure Matrix).
Park 2005b	1,14 (1,08-1,20)	Huvudsakligt yrke enligt folkräkning.
Asherio 2006	1,8 (1,3-2,5) M+K 1,8 (1,2-2,6) M 1,9 (1,0-3,8) K	Riskskattning för diagnos bekräftad av neurolog.
Wastensson 2006	5,60 (1,8-13,0) M+K	RR för fungicider används här då ingen annan uppdelning av pesticider redovisades. Riskskattning beräknad för levande. Finns även RR för döda, 2,1 (0,96-4,0) M+K.
Kamel 2007	1,3 (0,5-3,3) M+K 2,3 (1,2-4,5) M+K	Första riskskattning är för "Någonsin använt pesticider". Andra riskskattning är för beräknad "livsanvändning" i dagar, med högsta klassen ≥ 397 dagar. Signifikant trend över ökat antal dagar, p=0,009.
Fong 2007	1,68 (1,03-2,76) M+K	Analys även av genetisk polymorfism, ej rapporterat här.
Brighina 2008	1,11 (0,89-1,38) M+K	När selektion till ålder ≤ 59.8 år görs var RR 1,80 (1,12-2,87) M+K
Hancock 2008	1,61 (1,13-2,29) M+K	RR för pesticidexponering (Ja/Nej) men det finns även dos-respons analyser med statistisk signifikans, p<0,05.
Tanner	1,90 (1,12-3,21) M+K	

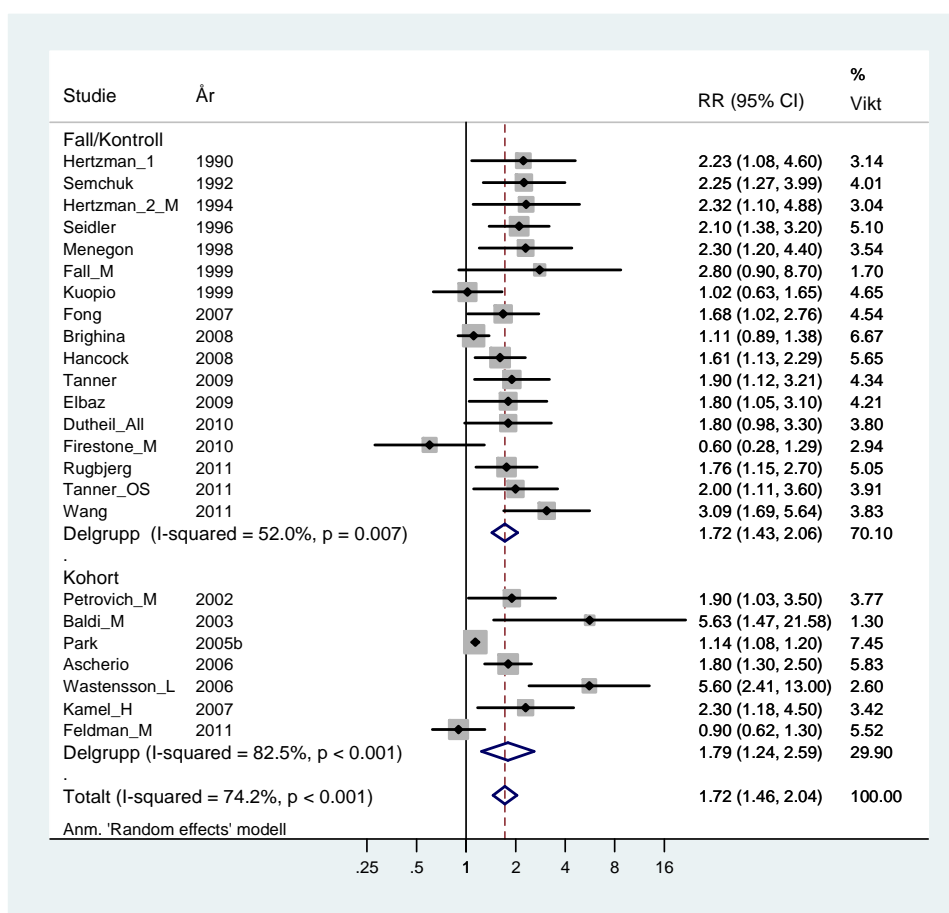
2009		
Elbaz 2009	1,8 (1,1-3,1) M+K	RR för Pesticid (Ja/Nej) men det finns även dos-respons analyser med statistisk signifikans, p=0,01.
Dutheil 2010	1,8 (1,1-3,3) M+K 1,9 (0,8-4,1) M	
Firestone 2010	0,6 (0,30-1,29) M 3,9 (0,39-39,4) K	
Rugbjerg 2011	1,76 (1,15-2,70) M+K	Självrapporterad exponering.
Tanner 2011	2,0 (1,2-3,6) M+K 1,7 (1,0-2,8) M+K	Pesticid som orsakar oxidativ stress. Pesticid som hämmar mitochondrial complex I.
Wang 2011b	3,09 (1,69-5,64) M+K	Kombinerad exponering för ziram, maneb och paraquat.
Feldman 2011	0,9 (0,5-1,3) M	

I några artiklar har riskskattningen beräknats separat för herbicider, insekticider respektive fungicider, se tabell 2. Här finns också med en relevant publikation som endast redovisar riskskattning för respektive undergrupp (Butterfield 1993).

Tabell 2. Sammanställning av epidemiologiska studier kring exponering för specifika bekämpningsmedel och Parkinsons sjukdom. Konfidensintervall inom parentes och riskskattningen uttryckt som RR och med det antal decimaler som anges i respektive publikation. M= män, K= kvinnor

Artikel	Herbicer	Insekticider	Fungicider	Kommentar (se även tabell 1)
Semchuk 1992	3,06 (1,34-7,00) M+K	2,05 (1,03-4,07) M+K	1,63 (0,81-3,29) M+K	Utvidgad analys av Herbicer finns.
Butterfield 1993	3,22 M+K	5,75 M+K	5,25 M+K	Diagnos före 51 år.
Hertzman 1994	1,19 (0,57-2,45) M 0,67 (0,29-1,56) K	0,33 (0,12-0,90) M 0,41 (0,19-0,88) K	0,52 (0,25-1,08) M 0,44 (0,14-1,33) K	
Seidler 1996	3,0 (1,5-6,0) ⁴⁾ M+K	2,5 (1,4-4,5) ¹⁾ M+K		Resultat för 41-80 dosår. Trendanalys möjlig.
Kuopio 1999	1,40 (0,79-2,48) M+K			
Wastensson 2006			5,60 (1,8-13,0) M+K	
Brighina 2008	1,25 (0,94-1,66) M+K	0,95 (0,74-1,22) M+K	0,83 (0,44-1,59) M+K	
Tanner 2009	2,80 (0,81-9,7) M+K	3,21 (0,65-15,8) M+K		
Elbaz 2009	1,4 (0,7-2,6) M 1,2 (0,4-3,8) K	2,2 (1,1-4,3) M 1,4 (0,5-3,8) K	1,5 (0,8-3,0) M 3,5 (1,2-10,3) K	Många undergrupper har analyserats.
Dutheil 2010		2,2 (1,1-4,5) M		
Firestone 2010		5,80 (0,66-50,79) M		Parathion. Riskskattning för övriga insekticider ej förhöjda

Studien med högsta riskraten (Butterfield 1993) skiljer sig från övriga studier genom att den begränsar sig till patienter upp till 51 års ålder. I en studie saknades sammanvägd riskskattning för pesticider (Manthripragada 2010). Därför exkluderades dessa två studier från metaanalyser som baserats på de publikationer som visas i tabell 1 där samband mellan pesticider och Parkinsons sjukdom studerats. Eftersom vi endast haft tillgång till de data som publicerats har inte 'confounders' kunnat beaktas enhetligt utan vi är beroende av hur dataanalyserna genomförts i respektive studie.

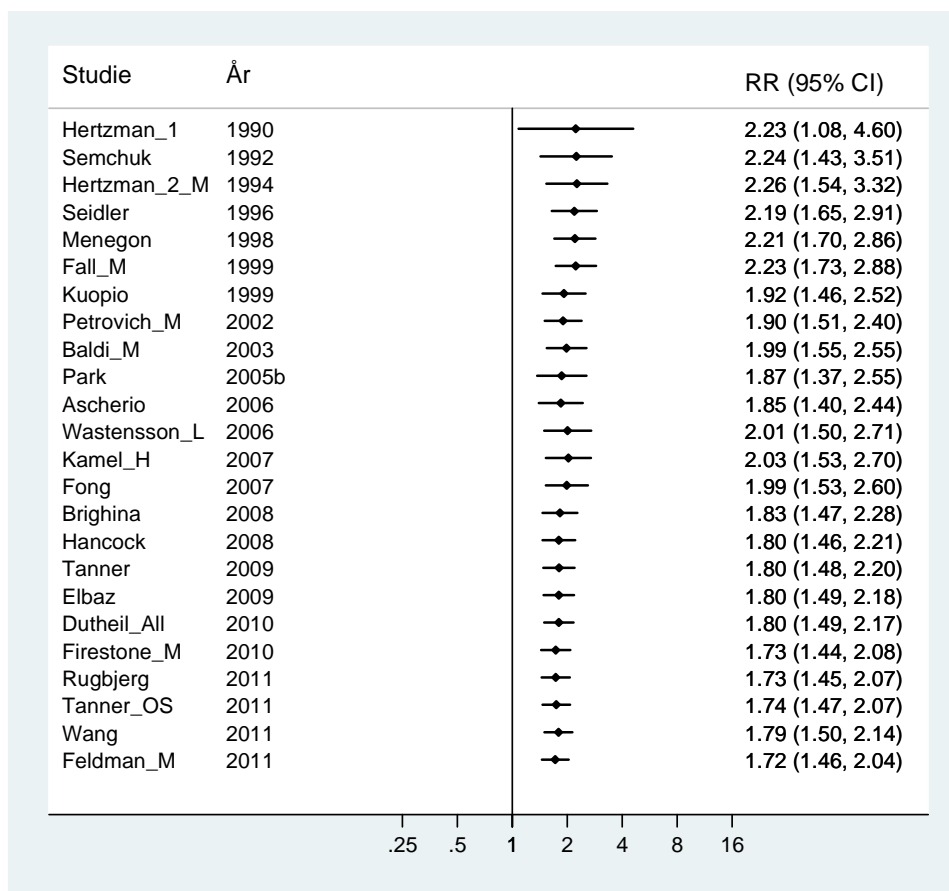


Figur 1. Metaanalys där samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för pesticider studerats där artiklar med analys för både män och kvinnor eller för enbart män inkluderats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för studiedesign (Fall/Kontroll respektive Kohort). Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans ett test om homogenitet är mindre sannolik.

Den sammanvägda riskskattningen (RR) för alla publikationerna blev 1,72 (95% konfidensintervall 1,46-2,04), se figur 1. Med modell 'fixed' blev riskskattningen (RR) något lägre och konfidensintervallet något snävare. I^2 var 74,2% vilket tyder på mer än slumpbetingad heterogenitet, $p < 0.001$. Metaanalys där resultaten för åren 1990-2011 kumuleras i beräkningen av RR visade successiv reduktion av riskskattningen från 2,23 till 1,72, se figur 2, dvs. de högre skattningarna från periodens början minskar något när de studier som fullgjorts vid periodens slut får inverka på det sammanfattande resultatet.

Endast en studie ger ett lågt riskmått för samband mellan exponering för pesticider och Parkinsons sjukdom (Firestone 2010). Studiens svagheter är relativt stora i form av bortfall av både patienter och kontroller samt att resultaten angående pesticider endast baserades på 12 exponerade män (OR 0,6) och 3 kvinnor (OR 3,9). Fem män var exponerade för den

specifika pesticiden Parathion och riskskattningen för detta var 5,8, men konfidensintervallet var mycket brett.

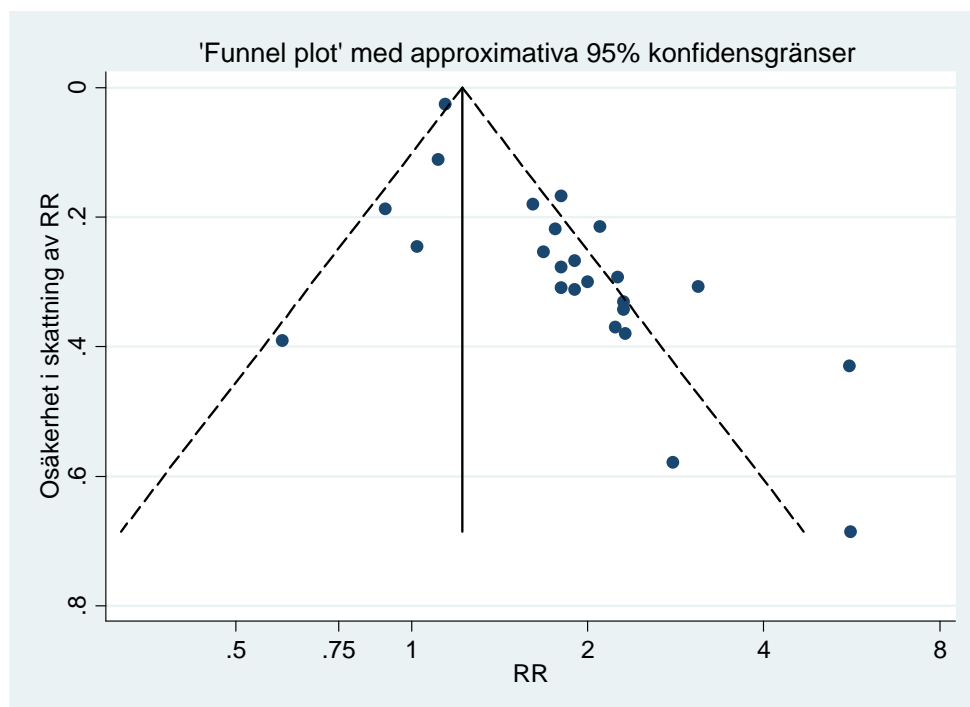


Figur 2. Metaanalys där samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för pesticider studerats i de artiklar som även presenterades i figur 1. Analysen är här presenterad kumulativt, dvs. framräknade riskmått har beräknats från första studie (1990) med upprepad kumulativ beräkning av riskskattningen då resultat från tillkommande studier kunnat adderas till de tidigare genomförda.

För att analysera faktorer som kan påverka heterogeniteten i resultaten gjordes nya meta-analyser baserat på olika stratifieringar. Redan enligt figur 1 framstod att heterogeniteten främst var lokaliserad till kohortstudierna och det är den stora variationen mellan studierna av Baldi (2003) och Wastensson (2006) å ena sidan och Feldman (2010) å den andra som ger en betydande variation utöver den rent slumpmässiga. Stratifiering på kvalitet gav RR 1,98 (95 % konfidensintervall 1,56 – 2,5) för Armon klass II och 1,65 (95% konfidensintervall 1,38 – 1,98) för Armon klass III. Studier av klass II uppvisade en god homogenitet ($I^2 = 0$) medan studier av den lägre kvalitén hade $I^2 = 73,1\%$, alltså moderat till hög heterogenitet. För studier med finansiering från allmänna medel var RR 1,99 (95 % konfidensintervall 1,65 – 2,40) och heterogeniteten låg ($I^2 = 32\%$). När finansiering kom från patient-

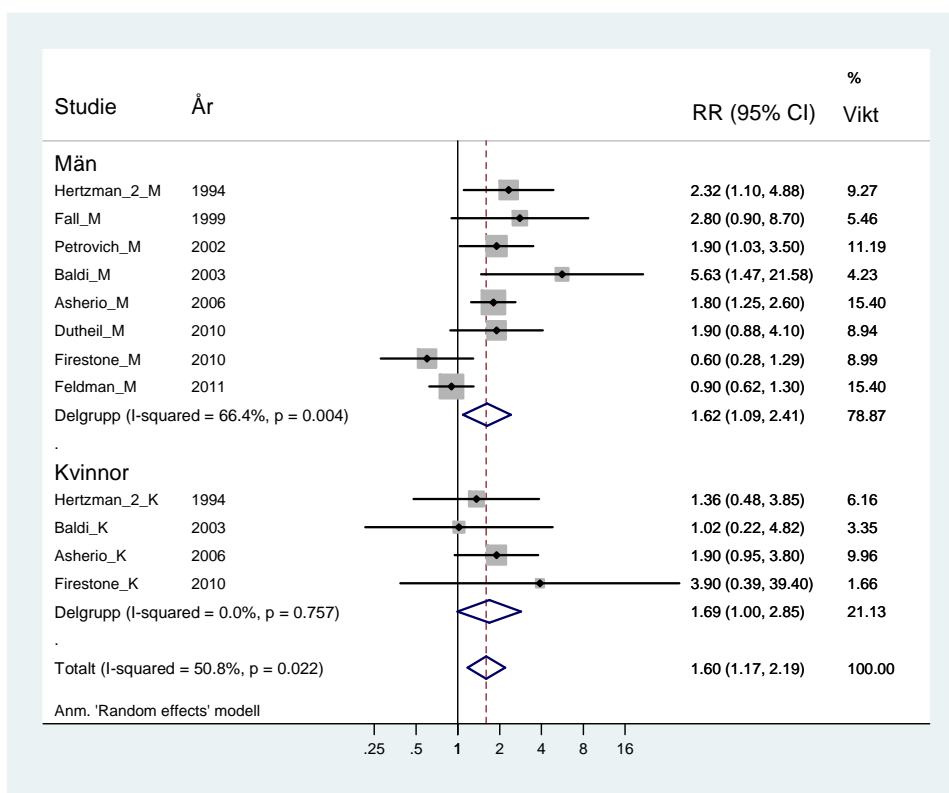
föreningar eller industri var heterogeniteten högre ($I^2 = 68\%$) och RR 1,38 (95% konfidensintervall 1,13 – 1,67).

För att studera publikationsbias togs en 'funnel plot' fram. Den asymmetri som visas i figuren där de flesta punkterna från de enskilda studiernas riskskattningar ligger till höger i diagrammet är indikation på 'publication bias'. Tolkningen är att bland små studier som slumpmässigt ger både höga och låga riskskattningar publicerades endast de med höga skattningar, se figur 3. De test som gjordes som komplement till figuren uppvisade inte helt samstämmiga resultat, då Egger's test gav $p < 0,001$ och Begg's test $p = 0,124$. Resultatet tyder på att vi inte kan bortse från en tänkbar 'publication bias'. Som en jämförelse kan nämnas figur 9 som visar en 'funnel plot' utan tecken på 'publication bias'.



Figur 3. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'Funnel plot' över de riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 1.

Vi gjorde ytterligare en stratifierad analys där vi jämförde de sammanvägda riskmåten beräknade enbart på män respektive på kvinnor, se figur 4.



Figur 4. Metaanalys där samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för pesticider studerats där enbart artiklar som redovisat separata analyser för män och kvinnor medtagits. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för kön. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans ett test om homogenitet är mindre sannolik.

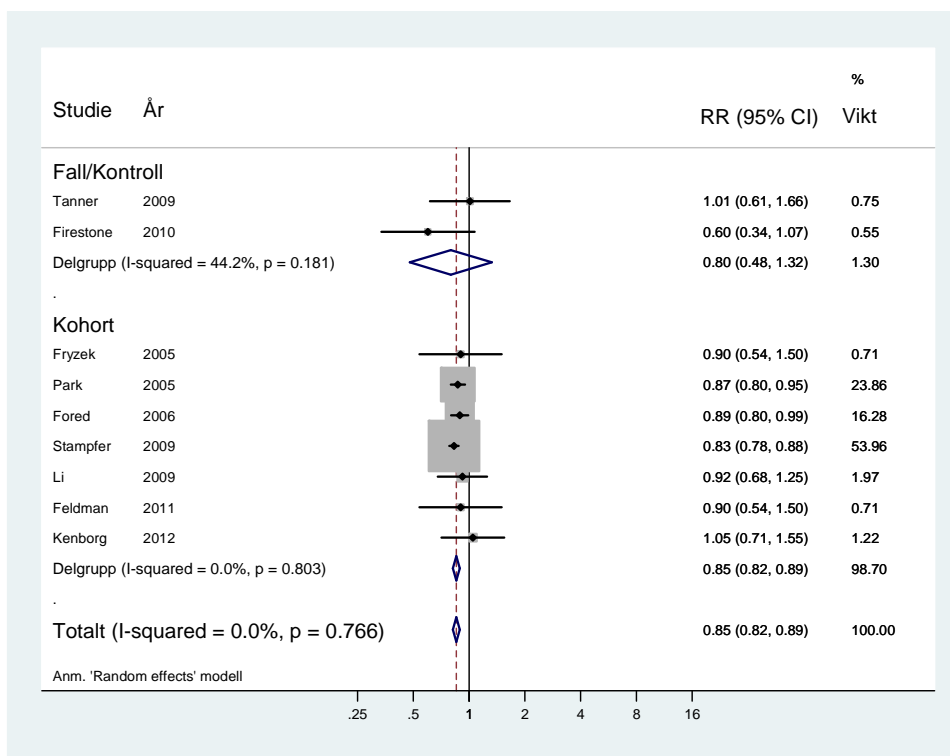
Vi ser av figuren att RR är likvärdigt för män och kvinnor vid denna jämförelse, kring 1,6, och statistiskt signifikant för både män och kvinnor. Men det bör observeras att för studier som undersökt både män och kvinnor och rapporterat resultat för bägge könen så är det en splittrad bild. Hertzmans resultat går i samma riktning, med bägge $RR > 1,0$, Baldi har stor skillnad, RR 5,63 respektive 1,02, Firestone har motsatta resultat, RR 0,60 respektive 3,90, medan Asheiro har likvärdiga resultat, RR 1,80 respektive 1,90. Man kan också notera att för män har vi en betydande heterogenitet, men inte för kvinnor. I detta sammanhang bör tilläggas att i de studier som redovisats tidigare så har i de allra flesta fall, där både män och kvinnor ingått, analysen skett med hänsyn till kön, dvs. kön har ingått som en kovariat/'confounder' i de mer avancerade modellerna.

I fyra publikationer studerades risken för Parkinsons sjukdom i relation till genetisk predisposition (Dutheil 2010, Fong 2007, Manthripragada 2010, Menegon 1998). Sammanfattningsvis uppskattades att risken för Parkinsons sjukdom var upp till 3,5 gånger förhöjd när personer med genetisk sårbarhet (polymorfism i specifika loci) exponerades för pesticider. Genetisk predisposition blir också mer tydligt när Parkinsons sjukdom debuterar hos yngre

personer, vilket förklarar den höga riskskattningen i Butterfields studie med tidig debut av Parkinsons sjukdom (Butterfield 1993).

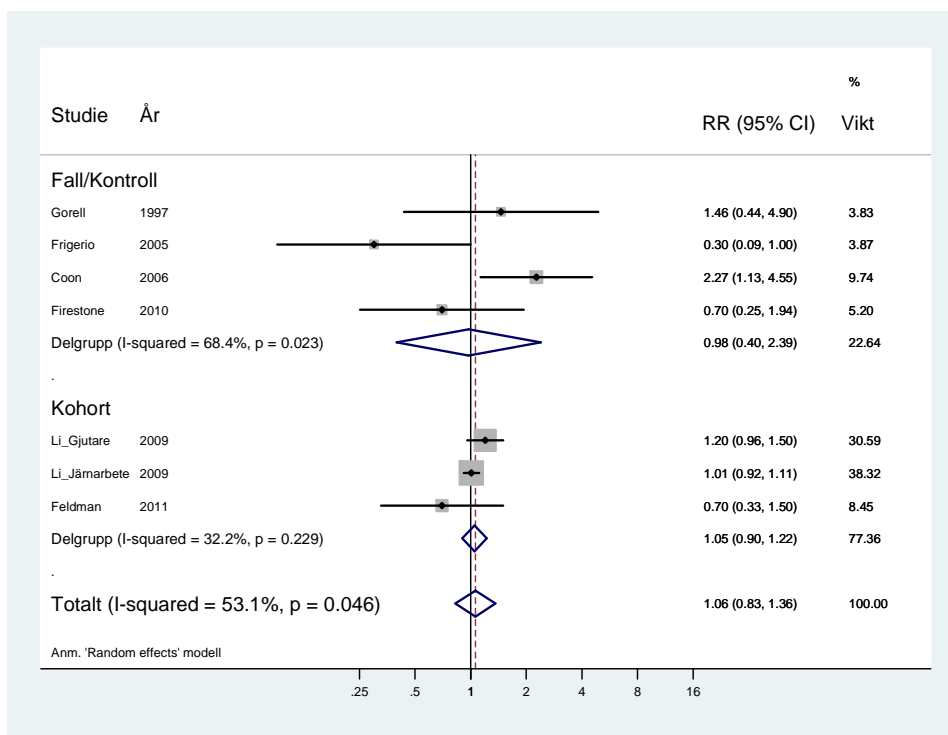
Samband till exponering för metaller

Exponering för metaller förekommer framför allt vid svetsning (Feldman 2011, Firestone 2010, Fored 2006, Fryzek 2005, Kenborg 2012a, Li 2009, Park 2005b, Stampfer 2009, Tanner 2009) men också andra exponeringskällor förekommer (Coon 2006, Feldman 2011, Firestone 2010, Frigerio 2005, Gorell 1997, Li 2009).



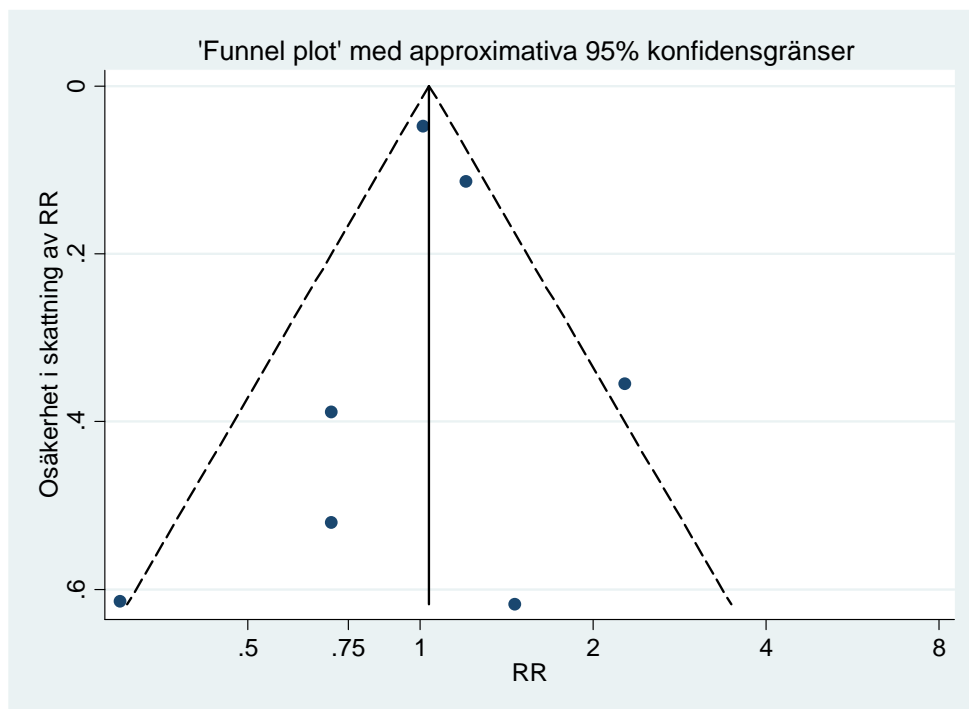
Figur 5. Metaanalys där samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för svetsning studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för studiedesign (Fall/Kontroll respektive Kohort). Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass I-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans ett test om homogenitet är mindre sannolik.

Av figur 5 framgår att den sammanvägda riskskattningen för svetsning blev 0,85 (95% konfidensintervall 0,82 – 0,89), dvs. en statistiskt signifikant underrisk indikeras. Metaanalys kumulativt över perioden 2005-2012 visade viss reduktion av riskskattningen från 0,90 till 0,85. Egger's test indikerar att 'publication bias' inte föreligger, $p=0,34$, och Begg's test går i samma riktning, $p=0,42$ dvs. ej signifikant.



Figur 6. Metaanalys där samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för metaller studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för studiedesign (Fall/Kontroll respektive Kohort). Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans ett test om homogenitet är mindre sannolik.

Figur 6 visar att det sammanvägda riskmåttet av exponeringar för metaller blev 1,06 (95% konfidensintervall 0,83 – 1,36) Metaanalys kumulativt över perioden 1997-2011 visade successiv reduktion av det ackumulerade riskestimatet från 1,5 till 1,1. 'Funnel plot' visar hur publikationerna som fördelar sig symmetriskt runt den sammanvägda riskskattningen, se figur 7. Egger's test såväl som Begg's test indikerar att publication bias inte verkar föreligga, $p=0.94$, respektive $p=0.88$, dvs. i samklang med det figuren visar. I en av publikationerna studerades endast en metall (bly) (Gorell 1997) medan blandad metallexponering undersöktes i övriga studier.

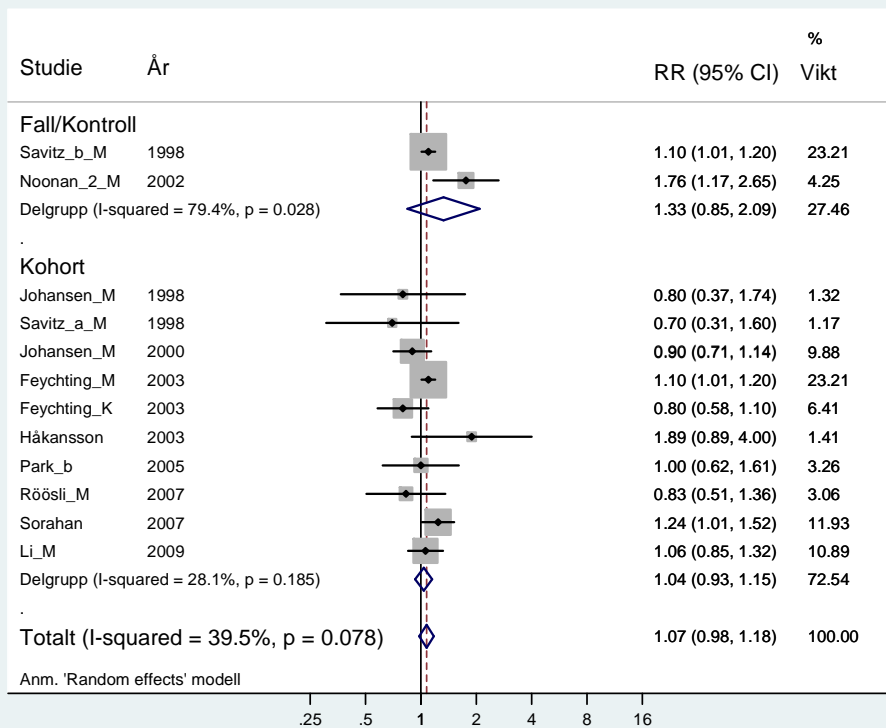


Figur 7. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'Funnel plot' över de riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 6, samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för metaller.

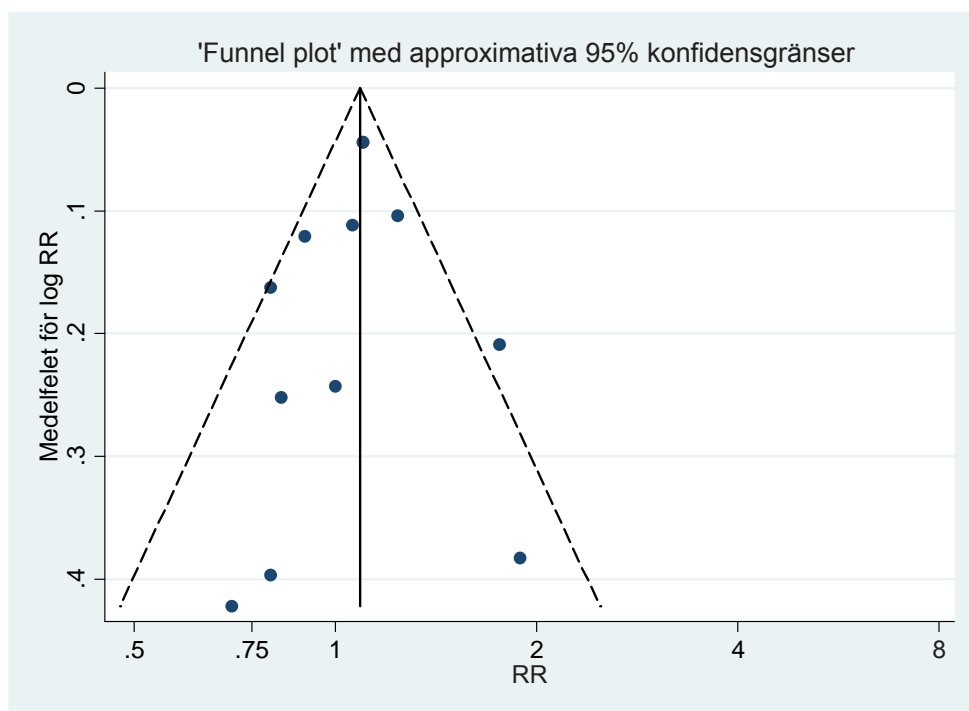
Samband med elektromagnetiska fält eller arbete med elektricitet

Eventuellt samband mellan exponering för elektromagnetiska fält eller arbete med elektrisk utrustning (som kan orsaka strömgenomgång eller exponera för elektriska fält) har studerats i 15 studier av Armon klass II-III (Feychting 2003, Fored 2006, Fryzek 2005, Hakansson 2003, Johansen 2000, Johansen 1998, Li 2009, Park 2005b, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007, Stampfer 2009, Firestone 2010, Noonan 2002, Savitz 1998b). Fyra av dessa studier gäller exponering för svetsning, som medför en betydande exponering för elektromagnetiska fält (Firestone 2010, Fored 2006, Fryzek 2005, Stampfer 2009) och de finns med i metaanalys angående exponering för svetsning, se figur 5. För resterande elva studier blev sammanvägt riskmått 1,07 (95% konfidensintervall 0,98-1,18) dvs. ingen riskökning, se figur 8. Om analysen fullgjordes på alla 15 artiklarna blev riskmättet 0,99 med 95% konfidensintervall 0,89-1,10, dvs ingen riskökning alls noterades.

'Funnel plot' visade en symmetrisk spridning av publikationer kring riskmättet OR 1,07 med lägre spridning för studier med många deltagare och större spridning av riskmättet OR för studier med färre deltagare, se figur 9. Test för 'publication bias' (Egger's test $p=0.62$, Begg's test $p=0.37$) stödde slutsatsen att det inte föreligger sådan skevhet.



Figur 8. Metaanalys där samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för elektriskt arbete/ EMF studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för studiedesign (Fall/ Kontroll respektive Kohort). Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans ett test om homogenitet är mindre sannolik



Figur 9. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'Funnel plot' över de riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 8.

Samband med andra exponeringar

Ett par studier av hög kvalitet indikerar en minskad risk för Parkinsons sjukdom med att arbeta natt (Chen 2006) respektive att arbeta utomhus (Kenborg 2011).

Yrke som riskfaktor ger en mer heterogen bild. När studiepopulationen utgjordes av nya fall (incidenta) i sjukvårdsregister och yrken identifieras genom intervju framkom endast överrisk för läkare och personer med lång utbildning (Frigerio 2005). Med hela danska befolkningen som studiepopulation var det vanligare att de som blivit inlagda på sjukhus för Parkinsons sjukdom hade arbetat i jordbruk/trädgård (Tuchsen 2000). Samkörning av mortalitets- och yrkesregister i USA visade att Parkinsons sjukdom var vanligare bland forskare inom biologiska vetenskaper, kyrkanställda och lärare (Park 2005b).

I Vancouver identifierades alla i åldern 40-69 år som fått mediciner mot Parkinson sjukdom. Efter screeningformulär och undersökning av neurolog hade drygt 400 fall identifierats. De jämfördes med populationskontroller och intervjuades angående exponeringar. Exponering för helkroppsvibrationer visade sig ge högre risk för Parkinsons sjukdom än ingen exponering alls (Harris 2012a). Det studerades också om yrkesmässig exponering för olika husdjur (som vektorer för virus och bakterier) var vanligare hos patienter med Parkinsons sjukdom. Statistiskt signifikant förhöjda riskskattningar konstaterades vid exponering för katter och nötboskap (Harris 2012b). Uppföljning av 3 439 professionella idrottare (amerikansk fotboll)

visade fem dödsfall med Parkinsons sjukdom, vilket var fler än förväntat men inte skilt från slumpvariation (Lehman 2012).

Sammanfattning av de publikationer med Armon klass II-III som resultatredovisningen baseras på presenteras i bilaga 4.

Diskussion

Publicerade metaanalyser

Exponering för pesticider i relation till Parkinsons sjukdom har studerats i en metaanalys av enbart kohortstudier (Van Maele-Fabry 2012). Utfallsparametrar var Relativ Risk där skattningen, efter olika justeringar, togs från aktuella publikationer. I vissa var grundparametern RR, i andra PR, i åter andra SMR så en viss approximering har gjorts för att få riskmått för sammanslagen analys. Dessutom var de justeringar som gjorts i de multipla logistiska regressioner (eller motsvarande modeller) baserade på lite olika kovariat, även om ålder nästan alltid ingått. Metaanalysen inkluderade åtta artiklar av Armon klass II-III (Ascherio 2006, Baldi 2003b, Feldman 2011, Kenborg 2011, Li 2009, Petrovitch 2002, Tuchsén 2000, Wastensson 2006) samt fyra publikationer vi exkluderat på grund av Armonklass IV-V; i en studerades parkinsonism och inte egentlig Parkinsons sjukdom (Engel 2001), i en andra validitet för mortalitetsdata i befolkningen osäker (Hofmann 2006), i en tredje mycket bristfällig case-finding (Tomenson 2011) samt i en fjärde endast självrapporterad diagnos (Yesalis 1985). Sammanvägd riskskattning beräknades till 1,28 med 95% konfidensintervall 1,03 – 1,59, men det var hög grad av heterogenitet och inkonsistens mellan studierna.

Samband mellan exponering för svetsning och Parkinsons sjukdom har studerats i en välgjord metaanalys (Mortimer 2012). Den omfattar fyra kohortstudier av Armon klass II-III (Feldman 2011, Forel 2006, Fryzek 2005, Li 2009), sex fall/kontrollstudier varav tre Armon klass II-III (Firestone 2010, Frigerio 2005, Tanner 2009) och tre Armon klass IV-V (Dick 2007a, Marsh 2006, Nelson 2011) samt tre studier baserade på mortalitetsregister av Armon klass II-III (Noonan 2002, Park 2005b, Stampfer 2009). Utfallsparametrar var någon av Relativ Risk (RR), Odds kvot (OR) eller Mortalitet Odds kvot (MOR), utan eller med justering för ålder och kön. Krav uppställdes på valid studiedesign och analyser. Sammanvägda RR/OR skattningar med tillhörande 95% konfidensintervall beräknades med 'random effects' modeller, heterogenitet av studie effekter utvärderades med Q statistika och I^2 index i 'fixed effect' modeller. Metaanalysen inkluderade ett par publikationer vi exkluderat pga för låg Armonklass; i en hade Parkinsons sjukdom och parkinsonism ej separerats i analyserna (Marsh 2006) och en annan hade alltför heterogen rekrytering av patienter- och kontroller samt låg validitet för diagnoser (Dick 2007a). Sammanvägd riskskattning beräknades till 0,86 med 95% konfidensintervall 0,80-0,92, dvs nästan exakt samma som vi räknade fram.

I en tredje metaanalys (Vergara 2013) granskas om exponering för elektromagnetiska fält eller arbete med elektricitet (EMF/EA) kan påverka risken för någon neurodegenerativ sjuk-

dom. Sökningar genomfördes via PubMed och kompletterades med manuella sökningar baserade på referenser i redan funna publikationer. Från en potentiell mängd av 974 artiklar accepterades slutligen 42 studier från 40 olika artiklar för att ingå i metaanalysen. Arton av artiklarna behandlade Parkinsons sjukdom varav 15 var av Armon klass II-III, dvs har relevant design och håller hög vetenskaplig kvalitet. EMF/EA-exponering som risk för Parkinsons sjukdom granskades i tolv kohortstudier Armon klass II-III (Feychting 2003, Forel 2006, Fryzek 2005, Hakansson 2003, Johansen 2000, Johansen 1998, Li 2009, Park 2005b, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007, Stampfer 2009) samt Armon klass IV-V studier (Schulte 1996), och i sex fall/kontroll studier varav tre av Armon klass II-III (Firestone 2010, Noonan 2002, Savitz 1998b,) samt tre av Armon klass IV-V studier (Dick 2007, Kirkey 2001, Park 2005a)

Riskskattningar i de inkluderade artiklarna är RR respektive OR. I samtliga ingående studier var ålder och kön inkluderade kovariat- och/eller matchningsvariabler. Sammanvägda skattningar beräknades med både 'fixed effect' och 'random effects' modeller. Heterogenitet analyserades med test, stratifiering och s.k. 'metaregression'. Riskmått beräknades med sammanfattande 'random effects' modell och visade inget samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för EMF/EA, $RR = 0,97$ (95% konfidensintervall 0,91 – 1,03).

Styrkor och svagheter med metaanalys som metod för att påvisa samband

Metaanalysen ger som ett viktigt tillägg till översikter och systematiska sammanställningar ('systematic review') kvantitativa resultat som är kommunicerbara och överförbara till studier av samband mellan miljö och sjukdom/diagnos. Metodiken för att få fram de sammanfattande effektmått är transparent och använder sig av metoder som är allmänt accepterade och som är publicerade i vetenskapliga arbeten. Redskapen för beräkningarna finns tillgängliga i väl uttestade programvaror. Effektmått, i denna studie främst Relativa Risker, kan anges med mått på den statistiska osäkerheten i form av konfidensintervall.

Men metoden är behäftad med potentiella svagheter och resultaten får alltid tolkas med försiktighet. Centralt är givetvis att de studier som inkluderas i metaanalysen har uppnått en acceptabel kvalitetsnivå i centrala vetenskapliga aspekter, dvs. sådant som berörs i följande avsnitt 4.2. En annan potentiell svaghet i många metaanalyser, inkluderande även de som vi fullgjort, är att de inte alltid kan ske med direkt användning av individ-data från de ingående studierna. Vi har precis som i de metaanalyser som nämnts ovan fått utnyttja redan framräknade effektmått från de enskilda studierna och sedan fastställa ett sammanfattande mått på en syntes av dessa mått. I vissa fall har detta inneburit att antalet ingående effektmått i de metaanalytiska beräkningarna kan vara i storleksordningen 5-10 stycken olika värden (ett värde, dvs. RR, per inkluderad studie), medan det för oss ej tillgängliga individmaterialet som gett underlag till dessa mått kan vara flera hundratals individer eller ännu mera. Man kan sammanfatta med att karakterisera våra beräkningar som en form av ekologisk analys, i enlighet med Morgensterns terminologi (Morgenstern 2008). Även om vi med adekvat viktning av de tillgängliga effektmått kan erhålla betydligt högre precision (snävtare konfidensintervall) för det sammanvägda effektmåttet än för effektmått i de enskilda studierna

så är vi i flera aspekter bundna av att vi endast har redan uträknade effektmått att basera våra analyser på. Vi kan t.ex. inte utöka inklusionen av ytterligare kovariater ('confounders') i modellerna eller ändra formen för hur hänsyn skall tas till dessa variabler. I vissa av våra statistiska test så är det antalet studier och inte antalet individer som styr styrkan i testen. Flera av dessa potentiella problem kan undvikas eller åtminstone minskas betydligt om man får möjlighet att genomföra metaanalys på sammanslagna ('poolade') individmaterial men det är inte så vanligt att denna möjlighet yppar sig. I vår genomgång har alltså detta hittills inte varit möjligt.

Felkällor

Olika former av skevhet vid urval kan oftast förklara heterogena resultat. Samband kan uppkomma/öka genom systematiska fel medan de minskar när felklassificeringar inte är systematiska (non-differential). Låt oss gå igenom de viktigaste felkällorna som vi identifierat i aktuella studier.

PD-diagnosens validitet.

Bristande validitet i diagnostik medför oftast bara bristande precision genom utspädning av äkta Parkinsons sjukdom med fall av möjlig PD, s.k. non-differential felklassificering. Problem uppstår när felklassificering samvarierar med exponeringen, vilket uppstår om fall av parkinsonism sekundär till specifik exponering inkluderas, t ex manganism. Inklusion av fall med manganism medför falskt förhöjda riskmått om samband mellan PD och exponering för metaller studeras (t ex bland svetsare). Vid fall av sekundär toxisk parkinsonism skiljer sig symptombilden från äkta Parkinsons sjukdom bl a genom att förloppet inte är progressivt när exponering avslutats.

I en tvärsnittsstudie besvarade 394 svetsare frågeformulär som brukar användas vid Parkinsons sjukdom och de undersöktes avseende bradykinesi (rörelsearmod), rigiditet (muskelstelhet) och tremor (skakningar) (Harris 2011). För 41 svetsare var sammanvägd UPDRS3-score förhöjd, och i samma nivå som för patienter med tidig Parkinsons sjukdom. I referensgrupp med 59 arbetare, som inte exponerades för svetsning, hade ingen förhöjd score (Racette 2012). Motorisk påverkan är alltså vanlig bland svetsare, men utöver status måste man också följa förloppet (efter avslutad exponering) innan diagnosen Parkinsons sjukdom kan fastställas.

I vår systematiska genomgång har i övrigt välgjorda studier som i riskanalyserna inte särskiljer (sekundär) parkinsonism från äkta Parkinsons sjukdom tilldelats Armonklass IV-V, t ex Marsh (Marsh 2006).

Incident, prevalent fall eller mortalitet.

Studier med incidenta fall har oftare högre kvalitet på exponeringsdata, eftersom intervju/enkät utfördes i nära relation till insjuknande. Om man studerar prevalenta fall så blir det

alltid relativt fler fall med lång sjukdomsduration och därigenom ökad risk för minnesdefekter angående vad de exponerats för och när. Mortalitetsstudier angående Parkinson baseras oftast på registerdata. Då minskar precisionen vad gäller diagnos och exponering (både vad och när exponeringen började i relation till insjuknande).

'Case-finding'.

Parkinsons sjukdom ger symptom av varierande grad och många personer kanske aldrig söker för symptomen och undgår därigenom PD-diagnos. Sannolikheten för att få en PD-diagnos framstår som högre om personen är offentligt exponerad (lärare, präst etc.), är högutbildad och påläst eller arbetar inom sjukvården och frekvent exponeras för diagnostisk kompetens. Detta kan vara en förklaring till varför ökad förekomst av Parkinsons sjukdom rapporteras i studier som bygger på yrken i registerdata där yrkesklassificering är den analyserade orsaksfaktorn (Frigerio 2005, Park 2005b, Tuchsén 2000). Implicit i denna förklaring kan alltså ligga ett högre medvetande om symtombilden vid Parkinsons sjukdom hos ovannämnda yrkesgrupper, alltså inte yrkesexponeringen i sig. 'Bias' (skevhet) uppstår också om endast fall av Parkinsons sjukdom inkluderas som återfinns i slutenvårdsregister, vilket speglar prevalens av svåra fall av PD. Även öppenvårdsregister kan skapa socioekonomisk skevhet då de bara fångar upp fall som bor i visst område, har ekonomiska resurser för att anlita sjukvården, etc.

Val av kontroller/referenter

För att resultatet av en fall-kontrollstudie skall beaktas (Armon klass II-III) skall kontrollerna vara representativa för samma studiepopulation som patienterna hämtats från. Säkra sker detta genom slumpade ålders- och könsmatchade kontroller ur studiepopulation. I en del studier har studiepopulation utgjorts av patienter vid ett eller flera sjukhus och då har man valt andra patienter med andra kroniska sjukdomar. I några studier där man samtidigt använt olika kontrollgrupper har riskskattningarna för samma exponering varierat beroende på kontrollgrupp (Hertzman 1994, Seidler 1996). I metaanalyser och tabeller har vi använt riskskattning mot den kontrollgrupp som bäst speglar befolkningen.

Bortfall

Bortfall bland både patienter och kontroller/referenter kan orsaka skevhet, särskilt om studerade exponeringar är relaterade till bortfallet. Vid granskning av studierna har vi i publikationens metod och diskussionsdel tagit hänsyn till om och hur bortfall värderats och hanterats för att inte bias skall uppstå.

'Healthy worker effect'

Hur skall man förklara den statistiskt signifikant minskade risken för Parkinsons sjukdom bland svetsare? Kan det vara en variant av "healthy worker effect", där yrkesverksamhet (i

detta fall motoriskt krävande) selekterar friska personer eller en primär självselektion, dvs att sjukdomen medför sämre ekonomi och minskad anslutning till privata sjukförsäkringar (health systems) (Rothman 2008)? Lägre riskmått kan i några studier bero på selektionsbias där exponeringsdata endast baseras på uppgifter om vilka yrken personen haft (Firestone 2010, Fored 2006, Park 2006, Stampfer 2009), endast fall anslutna till ett privat vårdsystem identifierades (Firestone 2010, Tanner 2009) eller endast identifiering av svårare fall, dvs de som var registrerade i slutenvård eller på dödsbevis (Feldman 2011, Fored 2006, Li 2009). Endast två studier var inte behäftade med dessa felkällor (Fryzek 2005, Kenborg 2012a) och riskskattningarna för dessa låg mycket nära 1,0, dvs ingen riskökning.

Hormesis

En annan förklaring kan vara det under senare år beskrivna generella biologiska fenomenet hormesis. Det innebär att exponering för låga nivåer av toxisk substans kan inducera ökning av biologiska skyddsmekanismer, medan högre nivåer har toxiska effekter (Calabrese 2010). När svetsare och metallarbetare exponeras för måttliga nivåer av metaller kan det biologiska svaret vara en induktion av nervskyddande mekanismer, som är mer gynnsamt för hälsan än om ingen exponering alls förekommit.

Validitet av exponeringsinformation

Kohort- eller fall-kontrollstudier baseras ofta på exponeringsinformation direkt från patienten. Om patienten har minnesstörning eller inte längre lever kan istället information från proxy (närstående) användas, oftast i form av anhöriga. I en longitudinell kohortstudie kan exponeringsinformation inhämtas tidigt i studien med uppföljning av exponerade och oexponerade.

I några studier har man försökt validera exponeringsinformationen genom att visa produkt-informationer (Hertzman 1994), ställa samma fråga på olika sätt (Semchuk 1991) eller jämföra data från enkät eller intervju med av experter gjord exponeringsskattning för aktuella yrkesuppgifter (Elbaz 2009, Seidler 1996). Reproducerbarheten i enkätsvar kan mätas med test-retest tillämpningar. I en studie har uppgifter som lämnats i enkät jämförts med information lämnad i intervjuer ett till två år senare (Gartner 2005). Stabila svar erhöles för uppgifter om personliga aktiviteter som inkluderade exponering för pesticider, metaller etc. (samstämmigheten i svaren mätt med kappa-måttet blev större än 0,78). I en annan studie utfrågades samma person vid olika tillfällen av två olika intervjuare (Brighina 2008). Överensstämmelsen i svar var god (kappa 0,7). När patienten själv inte kunnat lämna information om exponering kan istället proxy (anhörig) användas. Validiteten minskar då i lika hög grad för både fall och kontroller vilket leder till att konfidensintervallen blir vidare. För frågor om pesticid-exponering till icke dementa patienter med Parkinsons sjukdom och kontroller var kappa-måttet för samstämmighet mellan svaren beräknat till 0,5-0,7, bedömt som en god till hög grad av samstämmighet (Semchuk 1995, Wang 1994).

Exponeringsinformation från enkäter/intervjuer kan valideras mot 'gold standard'; mätningar på arbetsplatsen kombinerat med personakter med arbetsscheman e t c. Detta gjordes för 101

varvsarbetare svetsare och visade hög grad av överensstämmelse (Hobson 2009).

Ibland har exponeringsinformationen varit mycket sofistikerad medan studiens design på andra punkter varit undermålig varför studien inte nått acceptabel kvalitet, dvs ej Armon klass I-III.

Exponering i relation till insjuknande

Ett grundkrav för att en studie skall vara Armon klass I-III är att exponeringen alltid skall föregå sjukdomsdebut. I en del studier har man löst detta genom att lägga en tidsgräns för att exponeringen skall ha inträffat minst 1-5 år före sjukdomsdebut. Eftersom ungefär 80% av dopaminerga nervceller i hjärnan är borta när symptomen börjar (Bernheimer 1973) så är biologiskt mest relevanta gräns minst fem år. I andra studier frågar man efter vilket yrke de arbetat flest år i och estimerar exponeringen utifrån yrket. Även då är sannolikheten hög för att merparten av exponeringen inträffade före subklinisk sjukdomsdebut.

Finansiering och publikations bias.

I bilaga 4 rapporteras vilka finansieringskällor som redovisas i respektive studie. Vår metaanalys av pesticider visade att finansiering utan partsintressen gav mer homogena resultat och ett högre sammanvägt riskmått. En viss publikationsskevhet synes föreligga men utifrån de riskskattningar som framkommit i större studier och under senare år verkar det ändå finnas ett tydligt samband mellan exponering för pesticider och Parkinsons sjukdom.

Sammanfattande värdering

Vår systematiska litteraturgenomgång och metaanalys av metodologiskt relevanta studier visade en påfallande samstämmig bild av att yrkesmässig exponering för pesticider ökade risken för Parkinsons sjukdom. Sammanvägd riskskattning i form av relativ risk för de 24 publikationerna var 1,72 (95% konfidensintervall 1,46-2,04), dvs. nästan fördubblad risk för sjukdomen. Den sammanvägda riskskattningen i vår metaanalys kan vara lite för hög på grund av 'publication bias', dvs. att ett antal mindre studier som slumpmässigt visat låga riskskattningar inte har publicerats och därför saknas i den sammanvägda riskskattningen. Riskskattningen var lika stor oberoende av studiedesign, kohort, fall-kontroll eller tvärsnittsstudie och kunde påvisas hos både kvinnor och män. Sambandets storlek ökar om genetisk disposition för Parkinsons sjukdom finns; ärftlig belastning och/eller debut av Parkinsons sjukdom före 60 års ålder.

För både pesticider och metaller gäller att riskskattningarna var högst för de äldsta publicerade studierna, och kumulativ metaanalys visar hur RR sedan stabiliseras på lägre nivå (figur för kumulativ metaanalys presenteras i rapporten endast för pesticider).

Yrkesrelaterad exponering för elektromagnetiska fält och sjukdom har tidigare undersökts i välgjord metaanalys omfattande 19 publikationer och den visade ingen ökad risk för Parkinsons sjukdom. Detta resultat överensstämmer väl med det resultat vi erhöll i vår

genomgång och metaanalys.

Både våra och tidigare publicerade metaanalyser av samband mellan Parkinsons sjukdom och exponering för svetsning respektive metaller ger inget stöd för överrisk utan indikerar t o m en möjlig skyddseffekt. En mekanism för detta kan vara hormesis (se under 4.2.7).

Enstaka men stora och välgjorda studier indikerar att nattarbete respektive arbete utomhus minskar risken för Parkinsons sjukdom. Dessa resultat behöver testas och verifieras i nya studier.

Referenser

- Armon C (2003) An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 22:217-228.
- Ascherio A, Chen, H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, Schwarzschild MA & Thun MJ (2006) Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 60:197-203.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L & Inzitari D (2003) Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand* 108:239-244.
- Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, Dartigues JF & Brochard P (2003a) Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology* 22:305-310.
- Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF & Brochard P (2003b) Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 157:409-414.
- Behari M, Srivastava AK, Das RR & Pandey RM (2001) Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 190:49-55.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K & Seitelberger F (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415-455.
- Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, Farrer MJ, Lincoln SJ, Checkoway H, Rocca WA & Maraganore DM (2008) Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 70:1461-1469.
- Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA & Nutt JG (1993) Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 43:1150-1158.
- Calabrese EJ (2010) Hormesis is central to toxicology, pharmacology and risk assessment. *Hum Exp Toxicol* 29:249-261.
- Chen H, Schernhammer E, Schwarzschild MA & Ascherio A (2006) A prospective study of night shift work, sleep duration, and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 163:726-730.
- Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, Umbach DM, Xu Q, Hollenbeck A, Schatzkin A & Blair A (2010) Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 74:878-884.
- Coon S, Stark A, Peterson E, Gloi A, Kortsha G, Pounds J, Chettle D & Gorell J (2006) Whole-body lifetime occupational lead exposure and risk of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 114:1872-1876.
- Das K, Ghosh M, Nag C, Nandy SP, Banerjee M, Datta M, Devi G & Chatterjee G (2011) Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 8:345-351.
- Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbone JT & Shepherd S (2008) Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 13:37-48.
- Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, Semple S, Dick S, Counsell C, Mozzoni P, Haites N, Wettinger SB, Mutti A, Otelea M, Seaton A, Soderkvist P & Felice A (2007a) Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 64:666-672.
- Dick S, Semple S, Dick F & Seaton A (2007b) Occupational titles as risk factors for Parkinson's disease. *Occup Med (Lond)* 57:50-56.
- Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient MA & Elbaz A (2010) Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol* 67:739-745.
- Duzcan F, Zencir M, Ozdemir F, Cetin GO, Bagei H, Heutink P, Bonifati V & Sahiner T (2003) Familial influence on parkinsonism in a rural area of Turkey (Kizilcaboluk-Denizli): a community-based case-control study. *Mov Disord* 18:799-804.
- Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, Alperovitch A & Tzourio C (2009) Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 66:494-504.

- Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT Jr, Scott KC, Hudnell K, Anger WK & Camicioli R (2001) Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 58:582-589.
- Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE & Granerus AK (1996) Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol* 49:637-641.
- Fall PA, Fredriksson M, Axelson O & Granerus AK (1999) Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 14:28-37.
- Feldman AL, Johansson AL, Nise G, Gatz M, Pedersen NL & Wirdefeldt K (2011) Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord* 17:677-682.
- Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Floderus B & Gatz M (1998) Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health* 24:46-53.
- Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL & Ahlbom A (2003) Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 14:413-419; discussion 427-418.
- Firestone JA, Lundin JJ, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Longstreth WT Jr. & Checkoway H (2010) Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 53:217-223.
- Fong CS, Wu RM, Shieh JC, Chao YT, Fu YP, Kuao CL & Cheng CW (2007) Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 378:136-141.
- Fored CM, Fryzek JP, Brandt L, Nise G, Sjogren B, McLaughlin JK, Blot WJ & Ekblom A (2006) Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders. *Occup Environ Med* 63:135-140.
- Frigerio R, Elbaz A, Sanft KR, Peterson BJ, Bower JH, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Maraganore DM & Rocca WA (2005) Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology* 65:1575-1583.
- Frigerio R, Sanft KR, Grossardt BR, Peterson BJ, Elbaz A, Bower JH, Ahlskog JE, de Andrade M, Maraganore DM & Rocca WA (2006) Chemical exposures and Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Mov Disord* 21:1688-1692.
- Fryzek JP, Hansen J, Cohen S, Bonde JP, Llabias MT, Kolstad HA, Skytthe A, Lipworth L, Blot WJ & Olsen JH (2005) A cohort study of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders in Danish welders. *J Occup Environ Med* 47:466-472.
- Gartner CE, Battistutta D, Dunne MP, Silburn PA & Mellick GD (2005) Test-retest repeatability of self-reported environmental exposures in Parkinson's disease cases and healthy controls. *Parkinsonism Relat Disord* 11:287-295.
- Gibb WR & Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745-752.
- Goldman SM, Tanner CM, Olanow CW, Watts RL, Field RD & Langston JW (2005) Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics. *Neurology* 65:1430-1435.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG & Richardson RJ (1997) Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 48:650-658.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL & Richardson RJ (1998) The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 50:1346-1350.
- Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA & Johnson CC (2004) Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 217:169-174.
- Gunnarsson LG & Söderfeldt B (2013) Toxisk inverkan och bristtillstånd. In: Fagius J & Nyholm D eds. *Neurologi*. Pp 447-457, 5th ed. Stockholm: Liber.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P & Schunemann HJ (2011a) GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383-394.

- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr., Meerpohl J, Norris SL, Akl EA & Schunemann HJ (2011b) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 64:1277-1282.
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schunemann HJ & Group GW (2011c) GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:1311-1316.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr., Atkins D, Meerpohl J & Schunemann HJ (2011d) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 64:407-415.
- Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C & Floderus B (2003) Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 14:420-426; discussion 427-428.
- Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM & Scott WK (2008) Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 8:6.
- Harris MA, Marion SA, Spinelli JJ, Tsui JK & Teschke K (2012a) Occupational exposure to whole-body vibration and Parkinson's disease: results from a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 176:299-307.
- Harris MA, Tsui JK, Marion SA, Shen H & Teschke K (2012b) Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors. *Mov Disord* 27:1111-1117.
- Harris RC, Lundin JI, Criswell SR, Hobson A, Swisher LM, Evanoff BA, Checkoway H & Racette BA (2011) Effects of parkinsonism on health status in welding exposed workers. *Parkinsonism Relat Disord* 17:672-676.
- Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR & Kordysh E (2001) A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci* 28:144-147.
- Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F & Gestal-Otero JJ (2002) A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 52:276-284.
- Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B & Calne D (1990) Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 17:349-355.
- Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S & Calne D (1994) A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord* 9:69-75.
- Hobson AJ, Sterling DA, Emo B, Evanoff BA, Sterling CS, Good L, Seixas N, Checkoway H & Racette BA (2009) Validity and reliability of an occupational exposure questionnaire for parkinsonism in welders. *J Occup Environ Hyg* 6:324-331.
- Hofmann J, Guardado J, Keifer M & Wesseling C (2006) Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 12:321-328.
- Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, Neuberger JS & Koller WC (1993) Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 43:1693-1697.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L & Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-184.
- Johansen C (2000) Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 11:539-543.
- Johansen C & Olsen JH (1998) Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol* 148:362-368.
- Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, Comyns K, Goldman S, Korell M, Langston J, Ross G & Sandler D (2007) Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 165:364-374.
- Kenborg L, Lassen CF, Hansen J & Olsen JH (2012a) Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders among welders: a Danish cohort study. *Mov Disord* 27:1283-1289.
- Kenborg L, Lassen CF, Lander F & Olsen JH (2012b) Parkinson's disease among gardeners exposed to pesticides - a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health* 38: 65-69.
- Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, Schernhammer ES, Hansen J, Gatto NM & Olsen JH (2011) Outdoor work and risk for Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Occup Environ Med* 68:273-278.

- Kirkey KL, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX & Gorell JM (2001) Occupational categories at risk for Parkinson's disease. *Am J Ind Med* 39:564-571.
- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H & Rinne UK (1999) Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14:928-939.
- Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL & Gersic CM (2012) Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology* 79:1970-1974.
- Li AA, Mink PJ, McIntosh LJ, Teta MJ & Finley B (2005) Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med* 47:1059-1087.
- Li X, Sundquist J & Sundquist K (2009) Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 82:235-241.
- Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY & Chen RC (1997) Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 48:1583-1588.
- Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Jellinger K, Verny M, Bartko JJ, Jankovic J, McKee A, Brandel JP, Chaudhuri KR, Lai EC, D'Olhaberriague L, Pearce RK & Agid Y (1998) Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 55:969-978.
- Manthripragada AD, Costello S, Cockburn MG, Bronstein JM & Ritz B (2010) Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. *Epidemiology* 21:87-94.
- Marsh GM & Gula MJ (2006) Employment as a welder and Parkinson disease among heavy equipment manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 48:1031-1046.
- Marttila RJ & Rinne UK (1976) Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand* 53:81-102.
- McDonnell L, Maginnis C, Lewis S, Pickering N, Antoniak M, Hubbard R, Lawson I & Britton J (2003) Occupational exposure to solvents and metals and Parkinson's disease. *Neurology* 61:716-717.
- Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD & Le Couteur DG (1998) Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 352:1344-1346.
- Morgenstern H (2008) Ecologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S & Lash TL eds. *Modern epidemiology*. Pp. 511-531, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mortimer JA, Borenstein AR & Nelson LM (2012) Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: review and meta-analysis. *Neurology* 79:1174-1180.
- Nelson LM, van den Eeden SK, Tanner CM et al (2011) Associations of welding job tasks and welding exposures with Parkinson's disease. *Neurology* 76(suppl 4):A362.
- Ngim CH & Devathanan G (1989) Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 8:128-141.
- Noonan CW, Reif JS, Yost M & Touchstone J (2002) Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health* 28:42-48.
- Nuti A, Ceravolo R, Dell'Agnello G, Gambaccini G, Bellini G, Kiferle L, Rossi C, Logi C & Bonuccelli U (2004) Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord* 10:481-485.
- Nyholm D & Aquilonius SM. Rörelsestörningar. In: Fagius J & Nyholm D eds. *Neurologi*. Pp 272-292, 5th ed. Stockholm: Liber.
- Ohlson CG & Hogstedt C (1981) Parkinson's disease and occupational exposure to organic solvents, agricultural chemicals and mercury--a case-referent study. *Scand J Work Environ Health* 7:252-256.
- Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim HK, Kim JW, Jeon BS, Kim KR, Bang OY, Lee WY, Yi Y, Jung KY, Chung SE & Kim Y (2005a) Occupations and Parkinson's disease: a multi-center case-control study in South Korea. *Neurotoxicology* 26:99-105.
- Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim JW, Yi Y, Jung KY, Chung SE & Kim Y (2004) Occupations and Parkinson's disease: a case-control study in South Korea. *Ind Health* 42:352-358.
- Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim JW, Yi Y, Shin YC, Kim DH & Kim Y (2006) A retrospective cohort study of Parkinson's disease in Korean shipbuilders. *Neurotoxicology* 27:445-449.
- Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, Touchstone JA & Dosemeci M (2005b) Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 48:63-77.

- Peretz C, Alexander BH, Nagahama SI, Domino KB & Checkoway H (2005) Parkinson's disease mortality among male anesthesiologists and internists. *Mov Disord* 20:1614-1617.
- Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS, Foley D, Launer L & White LR (2002) Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 59:1787-1792.
- Quik M (2004) Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 27:561-568.
- Racette BA, Criswell SR, Lundin JI, Hobson A, Seixas N, Kotzbauer PT, Evanoff BA, Perlmutter JS, Zhang J, Sheppard L & Checkoway H (2012) Increased risk of parkinsonism associated with welding exposure. *Neurotoxicology* 33:1356-1361.
- Racette BA, Tabbal SD, Jennings D, Good L, Perlmutter JS & Evanoff B (2005) Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders. *Neurology* 64:230-235.
- Rocca WA, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Savettieri G & Di Perri R (1996) Occupation, education, and Parkinson's disease: a case-control study in an Italian population. *Mov Disord* 11:201-206.
- Roosli M, Lortscher M, Egger M, Pfluger D, Schreier N, Lortscher E, Locher P, Spoerri A & Minder C (2007) Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology* 28:197-206.
- Rothman KJ, Greenland S & Lash TL eds. (2008) *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rugbjerg K, Harris MA, Shen H, Marion SA, Tsui JK & Teschke K (2011) Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease--a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health* 37:427-436.
- Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX & Gorell JM (1999) A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 18:270-278.
- Savitz DA, Checkoway H & Loomis DP (1998a) Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 9:398-404.
- Savitz DA, Loomis DP & Tse CK (1998b) Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 53:71-74.
- SBU (2013) *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).
- Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF & Johnson J (1996) Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 86:1281-1288.
- Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G & Schneider E (1996) Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 46:1275-1284.
- Semchuk KM & Love EJ (1995) Effects of agricultural work and other proxy-derived case-control data on Parkinson's disease risk estimates. *Am J Epidemiol* 141:747-754.
- Semchuk KM, Love EJ & Lee RG (1991) Parkinson's disease and exposure to rural environmental factors: a population based case-control study. *Can J Neurol Sci* 18:279-286.
- Semchuk KM, Love EJ & Lee RG (1992) Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 42:1328-1335.
- Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A & Calzetti S (1998) A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 19:709-712.
- Sorahan T & Kheifets L (2007) Mortality from Alzheimer's, motor neurone and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2004. *Occup Environ Med* 64:820-826.
- Stampfer MJ (2009) Welding occupations and mortality from Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases among United States men, 1985-1999. *J Occup Environ Hyg* 6:267-272.
- Steenland K, Wesseling C, Roman N, Quiros I & Juncos JL (2013) Occupational pesticide exposure and screening tests for neurodegenerative disease among an elderly population in Costa Rica. *Environ Res* 120:96-101.

- Stern M, Dulaney E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, Gollomp S & Stolley P (1991) The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. *Arch Neurol* 48:903-907.
- Sterne JAC, Newton HJ & Cox NJ (2009) *Meta-analysis in Stata: an updated collection from the Stata journal*. College Station, Texas: Stata Press.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA & Thacker SB (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283:2008-2012.
- Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, van der Heijden GJ, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JJ & van den Berg LH (2009) What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 10:295-301.
- Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y & Nagai M (2011) Occupational risk factors for Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC Neurol* 11:83.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R & Langston JW (1999) Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281:341-346.
- Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, Marras C, Bhudhikanok GS, Kasten M, Chade AR, Comyns K, Richards MB, Meng C, Priestley B, Fernandez HH, Cambi F, Umbach DM, Blair A, Sandler DP & Langston JW (2011) Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 119:866-872.
- Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, Bressman S, Deligtisch A, Marras C, Lyons KE, Bhudhikanok GS, Roucoux DF, Meng C, Abbott RD & Langston JW (2009) Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 66:1106-1113.
- Taylor KS, Cook JA & Counsell CE (2007) Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:905-906.
- Tomenson JA & Campbell C (2011) Mortality from Parkinson's disease and other causes among a workforce manufacturing paraquat: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 1:e000283.
- Tsui JK, Calne DB, Wang Y, Schulzer M & Marion SA (1999) Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Can J Public Health* 90: 334-337.
- Tuchsen F & Jensen AA (2000) Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health* 26:359-362.
- Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F & Lison D (2012) Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 46:30-43.
- Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J & Ritz B (2011) Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 26:547-555.
- Wang FL, Semchuk KM & Love EJ (1994) Reliability of environmental and occupational exposure data provided by surrogate respondents in a case-control study of Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 47:797-807.
- Wastensson G, Hagberg S, Andersson E, Johnels B & Barregard L (2006) Parkinson's disease in diphenyl-exposed workers—a causal association? *Parkinsonism Relat Disord* 12:29-34.
- Wechsler LS, Checkoway H, Franklin GM & Costa LG (1991) A pilot study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 12:387-392.
- Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS & Mezei G (2013) Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med* 55:135-146.
- Werneck AL & Alvarenga H (1999) Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq Neuropsiquiatr* 57:347-355.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D & Mandel J (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 26 Suppl 1:S1-58.
- Vlajinac HD, Sipetic SB, Maksimovic JM, Marinkovic JM, Dzoljic ED, Ratkov IS & Kostic VS (2010) Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci* 120:361-367.

- Wong GF, Gray CS, Hassanein RS & Koller WC (1991) Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 48:287-289.
- Wooten, GF, Currie, LJ, Bovbjerg, VE, Lee, JK & Patrie, J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 637-639.
- Wright JM & Keller-Byrne J (2005) Environmental determinants of Parkinson's disease. *Arch Environ Occup Health* 60:32-38.
- Yesalis CE 3rd, Lemke JH, Wallace RB, Kohout FJ & Morris MC (1985) Health status of the rural elderly according to farm work history: the Iowa 65 + rural health study. *Arch Environ Health* 40:245-253.

Redaktörernas slutord

Kjell Torén, Maria Albin, Bengt Järvholm

Parkinsons sjukdom är inte särskilt vanlig, men hos de som drabbas så är den en betydande orsak till ohälsa vare sig man mäter förekomst av symptom, sjuk-skrivning, konsumtion av läkemedel eller förtidspension. Sjukdomen beror på att nervceller vars signalsubstans är dopamin försvinner. Först när ca 80 % av cellerna försvunnit får den drabbade symptom. Sjukdomen är sällsynt före 40 års ålder högst risk är i åldern 70-79 år (ca 1 fall per 10 000 personer och år). Män drabbas oftare än kvinnor och man misstänker att östrogen kan vara skyddande. Rökare har lägre risk än icke-rökare vilket man anser beror på att nikotin skyddar mot sjukdomen. Också kaffe minskar risken för sjukdomen, medan mjölk ökar risken fr a för män.

Målsättningen med denna översikt är bedöma i vilken grad exponeringar i arbetslivet ökar risken för Parkinsons sjukdom. Bedömningen baseras på en kritisk och systematisk genomgång av litteraturen. I värderingen av enskilda studier så är det viktigt att lika stor vikt läggs vid att bedöma exponeringen som utfallet. En möjlig felkälla är förekomsten av s k ”publication bias”. Det innebär att studier med positiva resultat oftare publiceras än studier som inte visar några samband. Detta gäller särskilt små studier eftersom stora studier brukar ha lättare att bli publicerade oavsett resultat. Det finns metoder för att bedöma detta, och författarna har elegant visat att vad gäller studier avseende bekämpningsmedel och Parkinsons sjukdom, så kan det föreligga en viss ”publication bias”, d v s det finns en tendens att överskatta den ”sanna” risken.

Översikten visar att exponering för bekämpningsmedel ökar risken för Parkinsons sjukdom. Risken tycks inte bero på något visst bekämpningsmedel utan sannolikt kan många olika substanser bidra till en ökad risk. Sannolikt är det så att dessa olika substanser kan påverka det dopaminerga nervsystemet via olika mekanismer som leder till Parkinson sjukdom. Det finns också ett visst djurexperimentellt stöd för detta. Den sammanvägda risken från 24 olika studier var 1,72 (95% KI 1,46-2,04). Sammantaget stärker denna översikt uppfattningen om att olika typer av bekämpningsmedel ökar risken för Parkinsons sjukdom.

Exponering för svetsrök ökar inte risken för Parkinsons sjukdom, vilket är en viktig slutsats. Slutsatsen grundas på nio studier, och författarna bedömer att detta är en ganska säker bedömning. Det finns en sjukdomsbild med vissa symptom som vid Parkinsons sjukdom, men med andra uppkomstmekanismer och med ett annat sjukdomsförlopp. Det som särskiljer dessa tillstånd är att de från början har symmetrisk utbredning av symptom och att de inte förbättras av den gängse behandlingen med L-DOPA. Tillståndet har observerats bland annat

vid brytning av malm, tillverkning av svetselektroder och svetsning i manganrikt stål under lång tid (Racette 2012). Detta tillstånd inkluderas inte i denna översikt. Det har också diskuterats om exponering för elektromagnetiska fält ökar risken för Parkinsons sjukdom. Författarna drar slutsatsen att det inte finns stöd för ett sådant samband. Slutsatsen baserades på en analys av elva studier. Författarna fann intressant nog inga tecken till ”publication bias”, d v s även små negativa studier var publicerade. Det kan nog spegla att detta är ett område där tidskrifter också publicerar artiklar som inte påvisar någon riskökning.

Slutsatsen tyder på att man genom förbyggande insatser i arbetslivet kan minska risken för att drabbas av Parkinsons sjukdom. Det går inte att ange någon säker nivå för exponering för bekämpningsmedel, men generellt bör man sträva efter så låga nivåer som möjligt. För att uppnå detta bör man övervaka exponeringen för de grupper som arbetar med frukt och grönt. Dit hör anställda i handelsträdgårdar, i växthus, plantskolor, frukt- och grönsaksodlingar, frukt- och grönsaks-lager samt i hamnar för import av livsmedel. Dessutom är viss maskinstations-personal och vissa sanerare exponerade för bekämpningsmedel.

Sammantaget visar översikten att miljöfaktorer kan bidra till uppkomsten av Parkinsons sjukdom, ibland i samverkan med genetiska faktorer. Översikten visar också att det saknas välgjorda studier för många miljöfaktorer.

Referenser

Racette BA, Criswell SR, Lundin JI, Hobson A, Seixas N, Kotzbauer PT, Evanoff BA, Perlmutter JS, Zhang J, Sheppard L & Checkoway H. Increased risk of parkinsonism associated with welding exposure. *Neurotoxicology* 2012;33:1356-61.

Bilaga 1

Underlag för genomgång av artiklar område: fall-kontroll studier

Författare	År	Endnote nr	Titel

Samma fall i annan studie	
---------------------------	--

Fall

Studiepopulation	
Urvalsmetod	
Diagn kriterier	
Antal	
Bortfall	

Kontroller

Studiepopulation	
Urvalsmetod	
Antal	
Bortfall	

Exponeringsinformation

Enkät	
Intervju	
Annat	
Bias	
Studerade exponeringar	
Expo värderad av yrkeshyg	
Stand beräkn av expo JEM	

Hypoteser

--	--

Analys

Metoder/modeller	
Utfallsparameter	
CI och eller p-värde	

Resultat

A priori hypoteser	
Post hoc analyser	

Anmärkningar	
--------------	--

Kvalitetsgranskning fritt efter (Armon 2003)

a. Exponering före sjukd	
b. Casefinding god	
c. Kontroller repr för	

studiepop	
d. Hög svarsfrekv hos f&k	
e. Expo-info insamlad på lika sätt hos f&k	
f. Blindning så att inte expo-info påverkas	
g. Blindning av hypotes så att inte expo-info påverkas	
h. Hur undviks recall bias	
i. Diagnos valid	
j. Exponering kvantifierad för dos-respons möjlighet	
k. Källor till bias/confound identifierade/hänsynstagna	
l. Konklusion baseras på stort antal. Adekvat statistik	
Klass I-V	

Bilaga 2

Underlag för genomgång av artiklar område: kohort- och tvärsnittstudier

Författare	År	Endnote nr	Titel

Samma fall i annan studie	
---------------------------	--

Fallen

Studiepopulation	
Retro-/prospektiv	
Urvalsmetod	
Diagn kriterier	
Antal	
Bortfall	

Referenter

Urvalsmetod	
Antal	
Bortfall	

Exponeringsinformation

Enkät	
Intervju	
Annat	
Bias	
Studerade exponeringar	
Expo värderad av yrkeshyg	
Stand beräkn av expo JEM	

Hypoteser	
-----------	--

Analys

Metoder/modeller	
Utfallsparameter	
CI och eller p-värde	

Resultat

A priori hypoteser	
Post hoc analyser	

Anmärkningar	
--------------	--

Kvalitetsgranskning fritt efter (Armon 2003)

a. Exponering före sjukd	
b. Referenter adekvata	

c. Neuro-diagnos valid	
d. Uppföljning lika för ref	
e. Exponering kvantifierad för dos-respons möjlighet	
f. Källor till bias/confound identifierade/hänsynstagna	
g. Konklusion baseras på stort antal. Adekvat statistik	
Klass I-V	LGG: LB:

Bilaga 3

System för klassificering av evidens för riskfaktorer vid neurodegenerativ sjukdom: gradering av epidemiologiska artiklar, baserat på (Armon 2003).

Klass I:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

- a. Exponering (och därmed inklusion i exponerad kohort) undersökt före diagnos eller misstanke om aktuell sjukdom. Möjligheter för missklassificering övervägda och motverkade.
- b. Oexponerad kohort är relevant i relation till aktuell riskfaktor och adekvat matchad till exponerad kohort.
- c. Samma kriterier och undersökningsmetoder har tillämpats för diagnostik av aktuell sjukdom bland både exponerade och oexponerade i kohorten.
- d. Lågt och lika litet bortfall vid uppföljning av både exponerade och oexponerade. Hänsyn tas till konkurrerande dödsorsaker. Mortalitetsdata för både exponerade och oexponerade.
- e. Exponeringen kvantifierad där så är möjligt
- f. Slutsatserna baseras på stort antal personer. Adekvat statistik har använts.

2. Populationsbaserade fall-kontroll studier

- a. Exponering inträffade före biologisk debut av aktuell sjukdom.
- b. Beskrivet hur identifiering av alla patienter säkerställdes i aktuell population
- c. Adekvat val av kontroller, så att de är rätt matchade till patienterna samt representativa för studiepopulationen.
- d. Högt deltagande bland både fall och kontroller.
- e. Lika stor möda har lagts på både fall och kontroller för att inhämta information
- f. Personer som inhämtar information är blindade avseende status, dvs fall eller kontroll
- g. Personer som inhämtar information är blindade för testad hypotes
- h. Så långt det är möjligt vidtas åtgärder för att undvika recall bias.
- i. Etablerade kriterier används för diagnos av aktuell neurodegenerativ sjukdom.
- j. Exponeringen kvantifierad där så är möjligt.
- k. Källor till bias och confounding identifierade och justerade för.
- l. Slutsatserna baseras på stort antal personer. Adekvat statistik har använts. Av metodbeskrivning skall framgå att testade hypoteser var formulerade a priori. Vid explorativa studier skall korrektion göras för multipla jämförelser.

Klass II:

1 Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

Kriterium a gäller alltid. I övrigt uppfylls de flesta av kriterierna b-g, där resultaten bedöms valida i relation till aktuell riskfaktor.

2 Populationsbaserade fall-kontroll studier

Kriterium a och b gäller alltid. I övrigt uppfylls de flesta av kriterierna c-g, där resultaten bedöms valida i relation till aktuell riskfaktor.

3 Väldesignade fall-kontroll studier som inte är populationsbaserade

Kriterium a gäller alltid. I övrigt uppfylls de flesta av kriterierna c-g, där resultaten bedöms valida i relation till aktuell riskfaktor.

Klass III:

1 Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

Inte alla kriterierna b-g är uppfyllda och som konsekvens därav kan bias eller confounding bidra till samband i relation till testade riskfaktorer. Dock inte i så hög grad att erhållna samband helt falsifieras.

2 Populationsbaserade fall-kontroll studier

Inte alla kriterierna b-g är uppfyllda och som konsekvens därav kan bias eller confounding bidra till samband i relation till testade riskfaktorer. Dock inte i så hög grad att erhållna samband helt falsifieras.

Posterie analyser från i övrigt invändingsfria explorativa studier hör till denna klass.

Klass IV:

Alla andra studier med kontroller som uppfyller kriterium a men i övriga kriterier har stora brister.

Klass V:

Studerad exponering inträffar efter biologisk start av sjukdomen.
Eller studier utan rimligt adekvata kontroller.

Bilaga 4

Parkinsons sjukdom och exponeringar i arbetsmiljön Sammanställning av metodologiskt relevanta artiklar (Armon klass II-III)

År anger när artikeln publicerades (artiklar redovisas kronologiskt).

Design: F/K = Fall/Kontroll studie, Kohort = Kohortstudie, Tvärsnitt = Tvärsnittsstudie, Register=Studie med enbart data från officiella register.

Diagnosens styrka: Kliniskt möjlig/sannolik/definitiv Parkinsons sjukdom.

Kvalitetsgradering enligt Armon: Klass I = högsta kvalitet, Klass V = lägsta kvalitet. Inga artiklar graderade lägre än klass III är medtagna här.

Finansiering: AF= Allmänna forskningsmedel, ej knutna till särintressen, P= Patient/Parkinsonförening, Ind = Industri, ER= Ej redovisad.

Kemikalier	Studiepopulation, Urval av studiegrupper	Exponerings-information	Resultat
Exponering Författare, år Design Diagnos Kvalitet Finansiering			
Pesticider Hertzman 1990 F/K Kliniskt möjlig Armon klass III AF	Jordbruksområdet Kooteney, sydvästra Canada. <u>Fall:</u> Brev och telefonkontakt med alla läkare i området, för att identifiera alla patienter med PD. Prevalenta fall. Undersöktes i studien av samma neurolog för PD diagnos. 57 av 78 deltog i studien. <u>Kontroller:</u> slumpade från röstlängder, vilka täckte 92% av befolkningen. Ingen matchning mot fallen. 122 av 165 deltog i studien. Begränsning till ålder 50-79 år i analysen.	Postad enkät. Frågor om yrken sedan 25 års ålder, om eget brunnsvatten samt exponering för kemikalier. Validering av 6 frågor genom telefonintervju med alla fall samt var 5:e kontroll.	Någonsin arbetat i fruktträdgård: 14 fall, OR 2,3; p= 0,03 Någonsin arbetat i kvarn ('planer mill'): 8 fall, OR 5,0; p= 0,03 Någonsin arbetat med kemisk besprutning: 6 fall, OR 2,2; p= 0,03 (Framräknad 95% CI från detta är 1,08-4,60) Någonsin arbetat med besprutning av paraquat: 4 fall, 0 kontroller
Kemikalier med fokus på Pesticider Semchuk 1992 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF	Boende i Calgary, Kanada. <u>Fall:</u> Prevalenta fall av PD som under perioden 1984-1987 varit aktuella vid någon av fem befintliga neurologiska kliniker eller privata neurologer, se (Semchuk 1991). Fallen återfanns i ett populationsbaserat register i Calgary, Canada. 130 fall, bortfall 17. <u>Kontroller:</u> Två individuellt matchade kontroller (kön, ålder ±2år) genom 'random digit dialing'. 260 kontroller, bortfall 116.	Strukturerad intervju ('blindad' för hypoteser, men intervjuaren var ej 'blindad' för fall/kontroll status). Fokus på kemikalier. Sekundärt kategoriserade för respektive decennium, samt kumulativ exponering. För ökad validitet ställdes samma fråga på olika sätt under intervjun, se (Semchuk 1991).	Exponering jordbruk: OR 1,9; 95% CI 1,1-3,3. Exponering pesticider: OR 2,2; 95% CI 1,3-4,0. -- därav herbicider: OR 3,1; 95% CI 1,3-7,0. -- därav insekticider: OR 2,1; 95% CI 1,0-4,1. -- därav fungicider: OR 1,6; 95% CI 0,8-3,3. Tydligt dosrespons-samband relaterat till exponeringstid utom för herbicider! OBS, ovanstående är ej justerade OR, dvs. "crude" OR. Vid den multivariata analysen återstod statistisk signifikans enbart för Herbicid exponering.

<p>Kemikalier med fokus på Pesticider</p> <p>Butterfield 1993 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF</p>	<p>Boende i staterna Oregon och Washington, USA.</p> <p><u>Fall:</u> Multipla strategier för att fånga upp alla prevalenta patienter i åldern 29-51 med PD. 63 fall, 37 bortfall.</p> <p><u>Kontroller:</u> Patienter med Reumatoid Artrit, RA. Kontrollerna var frekvensmatchade på kön, födelseår och år för diagnos med fallen. 68 kontroller, netto bortfall 59%.</p>	<p>Postenkät. Skapades historisk exponeringsmatris för kemikalier och alla tänkbara och relevanta direkta eller indirekta exponeringar via hud, andning, oralt.</p> <p>Test-retest för reliabilitet med 1 månads mellanrum; kappa 0,75.</p> <p>Exponerings-anamnes jämfördes med exponerings-information från arbetsgivare; 80% överensstämmelse.</p>	<p>Herbicer >10ggr/år: 18 fall; OR 3,2; p=0,03.</p> <p>Insekticider >10ggr/år: 24 fall; OR 5,8; p=0,01.</p> <p>Bott nära jordbrukssprutning: 24 fall; OR 2,0; p=0,1.</p> <p>Bott i hus som behandlats mot mögel: 9 fall; OR 5,3; p=0,05.</p>
<p>Pesticider</p> <p>Hertzman 1994 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF</p>	<p>Jordbruksområdet Okanagan, sydvästra Canada.</p> <p><u>Fall:</u> Kontakt med alla 160 GP läkare samt 25 intermedicinare i området med önskemål om att identifiera alla patienter med PD. 127 fall, bortfall 15.</p> <p><u>Kontroller:</u> 1.) Kontakt med alla 160 GP läkare samt 25 intermedicinare i området med önskemål om att identifiera alla patienter med kronisk hjärtsjukdom. 2.) Slumpmässigt urval från röstlängder i Okanagan, täckningsgrad 92%.</p> <p>Totalt 121 respektive 124 kontroller med bortfall på 21% för hjärtpat och 39% för röstlängdsuttagna</p> <p>Åldersrestriktion på 45-80 år för kontrollgrupp 2.</p>	<p>Strukturerad intervju med enkät. Intervjuare 'blindade' för hypotes (men säkerligen ej för de intervjuades status). Produktinformation för bekämpningsmedel visades för att hjälpa minnet.</p> <p>Yrken > 1 års varaktighet, efter 25 års ålder.</p>	<p>Yrksexponering pesticider: 33 män; OR; 2,32; 95% CI 1,10-4,88 9 kvinnor; OR; 1,36; 95% CI 0,48-3,85</p> <p>Yrksexponering lösningsmedel: 36 män; OR; kring 1,8-2,2</p> <p>Yrksexponering paraquat: 6 män; OR kring 1,1-1,3;</p> <p>Yrksexponering azinphos-metyl: 6 män; OR 7,2 respektive 1,1</p> <p>Betydligt lägre riskrat för kvinnor.</p>
<p>Kemikalier med fokus på Pesticider</p> <p>Seidler 1996 F/K Kliniskt sannolik</p>	<p>Hela Tyskland, både väst och öst.</p> <p><u>Fall:</u> Av 538 möjliga patienter vid någon av nio neurologiska kliniker med PD-diagnos 1987 eller senare samt yngre än 65 år (undantag för tre-fyra? patienter som var 67</p>	<p>Tränade intervjuare, samma intervjuare för fall som dess respektive kontroller, till viss del "blindade". Strukturerat formulär.</p> <p>Patienten utfrågades om situationen före PD-debut (medeltal 3,7 år tidigare) och kontroller om situationen ett år före intervju.</p>	<p>Exponering för: herbicer 1-40 dosår: 59 fall; OR 1,7; 95% CI 1,0-2,1.</p> <p>herbicer 41-81 dosår: 34 fall; OR 3,0; 95% CI 1,5-6,0.</p> <p>insekticider 1-40 dosår:</p>

Armon klass III AF	år) accepterade 380 att vara med i undersökningen. Kontroller: 2 kontroller per fall, 379 i omedelbart grannskap, 376 från samma region accepterade att delta i undersökningen. Primärt bortfall ej redovisat. Matchning på kön och ålder (±3 år). Ett visst slumpmässigt förfarande var inkluderat i urvalsprocessen.	Toxikolog klassificerade exponeringsinformationen i fem grupper. En beräkning av standardiserad 'Job Exposure Matrix' JEM fullgjordes.	70 fall; OR 1,8; 95% CI 1,1-2,7. insekticider 41-81 dosår: 46 fall; OR 2,1; 95% CI 0,9-4,8. klororganiska någonsin: 7 fall; OR 5,8; 95% CI 1,1-30. alkylerade fosfater eller carbamater någonsin: 42 fall; OR 2,5; 95% CI 1,3-4,6. Impregneringsmedel enligt JEM inklusive fritid någonsin: 110 fall; OR 1,4; 95% CI 0,9- 2,2 Bara på fritiden: 81 fall; OR 1,7; 95% CI 1,0-2,7. Pesticider utan angivelse av typ: 85 fall; OR 2,1; 95% CI 1,4-3,2. Testades också exponering för andra kemikalier. Statistiskt signifikant OR för gaser, lösningsmedel, lim-målarfärg-lack, avgaser, kolmonoxid på arbetet.
Explorativ studie med bland annat pesticider Fall 1999 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF	Folkbokförda i "centrala distriktet" av Östergötland december 1989 i åldern 40-75 år. Fall: Detaljerad information, se (Fall 1996). Multipla förfaranden genom kontroll av förskrivning av l-lopa antagonist, patienter vid neurologisk klinik, förfrågan vid geriatrika och primärvårdskliniker, förfrågan till sjukhem. 113 fall, bortfall 25. Kontroller: Slumpmässigt urval ur befolkningsregistret. 263 kontroller, bortfall 58.	14-sidigt frågeformulär som använts i många olika epidemiologiska studier. 222 variabler.	Snickare (män): 8 fall; OR 3,9; 95% CI 1,0-15,7. Jordbrukare: 25 fall; OR 1,4; 95% CI 0,7-2,9. Jordbruk med exponering för pesticider: 6 fall; OR 1,9; 95% CI 0,5-7,3. Jordbruk med exponering för insekticider: 5 fall; OR 2,2; 95% CI 0,5-9,0. Exponering för pesticider: 10 fall; OR 2,8; 95% CI 0,9-8,7. Städarbete, kvinnor 10 fall; OR 6,7; 95% CI 1,76-30
Risikfaktorer associerade till lantbruk eller mer allmänt landsbygds-	Åbo, Finland (159 403 invånare) och omgivande landsbygd (med 37 461 invånare).	En utbildad sköterska intervjuade alla när de kom för studiens neurologundersökning. Arbeten och exponeringar för toxiska	Exponering för pesticider: 39 fall; OR 1,0; 95% CI 0,6-1,6 Exponering för mycket fysiskt ansträngande

<p>omgivning.</p> <p>Kuopio 1999 F/K</p> <p>Kliniskt sannolik Armon klass III P</p>	<p>Fall: Patienter med PD sedan maximalt 7 år (debut efter 1984). Multipla källor för att hitta fall som dopamin/antagonist förskrivning, förfrågan till sjukhus och neurologiska kliniker. 123 fall, bortfall 9.</p> <p>Kontroller: 2 kontroller per fall valdes slumpmässigt från befolkningsregistret, matchat till kön, ålder (±2år) och kommun. 279 kontroller, bortfall 182.</p>	<p>substanter (med specificerade kemikalier), livsstil.</p> <p>Man beaktade exponeringar fram till diagnos av PD och för kontrollerna fram till datum för det matchade fallet!</p>	<p>Jobb:</p> <p>21 fall; OR 2,2; 95% CI 1,1-4,7.</p> <p>Exponering för tamdjur: låga OR för alla och statistisk signifikans för kor, hundar (≥20 års exp.), hästar, får, grisar och kycklingar.</p>
<p>Pesticider och jordbruksarbete</p> <p>Petrovitch 2002 Kohort</p> <p>Kliniskt sannolik Armon klass II AF</p>	<p>1965 skapades kohorten 'the Honolulu Heart Program' av 8 006 män av japanskt ursprung i åldern 45-68 år och som bodde på Oahu i Hawaii, USA. Den analys som genomförs omfattar 7986 män.</p> <p>Fall: 1991 identifierades alla fall av PD genom frågeformulär och samkörning av register. Alla misstänkta fall undersöktes av två neurologer. 116 fall av PD utvecklades under uppföljningstiden.</p>	<p>Frågor vid kohortens bildande 1965-68, vid uppföljning 1971-73 samt 1991-93 och 1994-96. Frågorna gällde exponering för pesticider och antal år i jordbruksarbete.</p>	<p>Arbete på 'Plantation' (0 år ref.)</p> <p>1-10 år RR 1.0; 95% CI 0.6-1.6</p> <p>11-20 år RR 1.7; 95% CI 0.8-3.7</p> <p>>20 år RR 1.9; 95% CI 1.0-3.5</p> <p>p för trend 0.006. Allt justerat för ålder, rökning och kaffe.</p> <p>SIR för 'plantation' i samma riktning och statistiskt signifikant trend. SIR för pesticid-exponering 1971-74, är ej fullt statistiskt signifikant för trend.</p>
<p>Exponering för pesticider i yrket eller via boende i områden med förväntad hög användning av pesticider.</p> <p>Baldi 2003 Kohort</p> <p>Kliniskt möjlig Armon klass III AF</p>	<p>PAQUID-kohort skapad 1987 av 2 792 personer ≤ 65 år i sydvästra Frankrike, departementet Gironde.</p> <p>1 507 analyserades i denna artikel.</p> <p>Resterande vägrade (614), avlidit (623), kunde ej kontaktas (48).</p> <p>Tidsintervallet 1992 – 1998 studerades här.</p> <p>Fall: 24 fall av PD diagnosticerades mellan 1992-1998, främst genom frågeformulär.</p>	<p>Yrkesnamnen vid inklusion 1987. För miljöexponering användes data från register om själva området där individerna var bosatta/arbetade. Exponering för pesticider i yrket avgjordes via en expertbedömning, blindad för fall-status, och gav en 'Job Exposure Matrix'.</p>	<p>Exponering för pesticider för intervallet 5-10 år efter inklusion:</p> <p>10 män; RR 5,6; 95% CI 1,5-21,6</p> <p>14 kvinnor; RR 1,0; 95% CI 0,2 – 4,8</p>
<p>Pesticiden diphenyl</p> <p>Wastensson 2006 Kohort</p>	<p>Anställda vid ett svenskt pappersbruk hade någon gång under perioden 1954-1970 arbetat med produktion av diphenyl-impregnerat papper.</p>	<p>Baserat på mätningar av diphenyl vid finskt pappersbruk skapades förväntad exponeringsmatrix för aktuella yrken.</p>	<p>RR för PD 5,6, 95% CI 1,8-13.</p>

Kliniskt sannolik Armon klass III AF	Fall: Vid uppföljning 2002 kunde 255 följas upp via företagshälsövårdens journalhandlingar. Konstaterades 5 fall.	Vid inklusion 1982 besvarades ett 4-sidigt frågeformulär angående bland annat kemiska exponeringar, och om yrken. 1992 fyllde alla i ett formulär om diet, rökning och livsstil.	Exponering för pesticider: 43 fall; OR 1,7; 95% CI 1,2-2,3. Vid stratifierade analyser så gav alla förhöjd RR för exponering för pesticider då stratifiering gjordes för Kön, ålder, yrke, rökning.
Tolv kemikalier, däribland pesticider. Ascherio 2006 Kohort Kliniskt sannolik Armon klass III AF	Den amerikanska kohorten 'Cancer Prevention Study II' bildades 1982 och kompletterades 1992 med en 'Nutrition Cohort'. Uppföljningsstudier fullgjordes 1997, 1999 och 2001. Kohorten omfattade 1992 184,190 individer. Fall: Vid uppföljning 2001 inkluderades en fråga om förekomst av PD, som besvarades av 144 000 personer. Ett jakande svar följdes upp genom kontakter med neurologer för en mer definitiv klassificering. För här redovisad analys inkluderades efter detta 413 fall som incidenta fall 1992-2001.		
Pesticider Kamel 2007 Kohort Kliniskt möjlig Armon klass III AF	Kohorten 'Agricultural Health Study (AHS)' från 1993-97 med personer som ansökte om certifiering för att använda pesticider i Iowa eller North Carolina, USA. Uppföljning 1999-2003. 84 738 individer inkluderades, 68% av dessa kunde nås vid fem-årsuppföljningen. Fall: 83 prevalenta fall, dvs. diagnosticerade vid inklusion i kohorten. 78 incidenta fall under uppföljningsperioden.	Ett självadministrerat formulär vid inklusionsperioden 1993-97. Vid femårsuppföljningen 1999-2003 en telefonintervju. Om de tillfrågade uppgav sig vara exponerade blev de utfrågade för detaljerad information. De blev också tillfrågade om användning av skyddsutrustning.	Prevalenta fall: ORs var vanligen under 1.0 för de som rapporterade exponering. Incidentala fall: Att som individ applicerat pesticider: > 50% av tiden: 12 fall; OR 1,2; 95% CI 0,5-3,1 ≤ 50% av tiden, 49 fall; OR 1,9; 95% CI 0,7-4,7 Kumulativ livslång användning i dagar: 0-64 dagar; 19 fall; OR 1,0; (referent) 65-200 dagar; 10 fall; OR 1,2; 95% CI 0,5-2,6 201-396 dagar; 16 fall; OR 1,7; 95% CI 0,8-3,5 ≥ 397 dagar; 24 fall; OR 2,3; 95% CI 1,2-4,5

<p>Pesticider, exponering mer än ett år före PD symptom/diagnos.</p> <p>Brighina 2008 F/K</p> <p>Kliniskt sannolik Armon klass II-III</p> <p>Ind</p>	<p>Befolkningen i Wisconsin, Iowa, South Dakota och North Dakota, USA.</p> <p><u>Fall:</u> PD patienter konsekutivt remitterade till Neurolog-kliniker vid 'Mayo Clinic, Rochester MN' Juni 1996- 2006. 833 fall.</p> <p><u>Kontroller:</u> a) syskon utan PD, b) ålders- och könsmatchade ≤ 65 år genom 'random digit dialing', c) ≥ 65 år och listade på 'Medicare'. 833 kontroller.</p>	<p>Telefonintervju med F/K eller med proxy med användning av strukturerat riskfaktormuljäur. Slugilting kodning utfördes av 'blindade' medlemmar av forskargruppen. Reliabilitetsstudie av riskfaktor för 55 personer med upprepade telefonintervju av två olika intervjuare. Överensstämmelse var 85% (Kappa 0.7; 95% CI 0.5-0.9).</p>	<p>Klar signifikans för trend, $p=0.009$.</p> <p>För Insekticider och Fungicider erhöills inga förhöjda OR.</p> <p>För Pesticider erhöills förhöjda OR enbart för personer < 60år: OR=1.8; 95% CI 1.1-2.9.</p> <p>För alla OR=1.1; 95% CI '0.9-1.4</p> <p>För Herbicider erhöills även här förhöjda OR för personer <60år: OR 2.5; 95% CI 1.4-4.5, men här erhöills även förhöjt OR om åldersintervallet utsträcktes till <68år: OR=1.5; 95% CI 1.0-2.3.</p>
<p>Pesticider</p> <p>Hancock 2008 F/K</p> <p>Kliniskt sannolik Armon klass III</p> <p>AF</p>	<p>Under perioden 2000-2006 alla patienter med PD och deras släktingar vid 'PD Research Center of Excellence' at Duke University Medical Center', NC, USA.</p> <p><u>Fall:</u> De primära fallen var de med konstaterad PD vid Duke University Medical Center. Dessa falls släktingar, med eller utan PD, blev därefter tillfrågade om medverkan i studien. 319 fall.</p> <p><u>Kontroller:</u> De släktingar enligt ovan som ej hade PD. 296 kontroller.</p>	<p>Strukturerad telefonintervju av tränade intervjuare. Någon sin exponerad för pesticider? Om ja, detaljerad utfrågning, även inkluderande jobb och arbetsplats.</p>	<p>Exponering för pesticider: 200 fall; OR 1.6; 95% CI 1.1-2.3.</p> <p>Dosrespons-samband med stigande exponering: >10 dagar/år OR 2.1 CI 1.3-3.4</p> <p>Samma analyser gjordes hos fall med respektive utan anammes på PD: Utan PD i släkten: 143 fall; OR 1.8; 95% CI 1.2-2.7</p> <p>Med PD i släkten: 57 fall; OR 1.2; 95% CI 0.6-2.5</p> <p>Inget samband mellan PD och dricksvatten eller bo på lantgård.</p>
<p>Kemikalier och jordbruksarbete</p> <p>Tanner 2009 F/K</p> <p>Kliniskt sannolik Armon klass III</p> <p>Ind</p>	<p>USA och Kanada.</p> <p><u>Fall:</u> Patienter vid åtta 'Movement Disorder Centra' i USA och Kanada. Alla konsekutiva PD-patienter som kom under perioden juli 2004-maj 2007. 519 fall, bortfall 52.</p> <p><u>Kontroller:</u> Frekvensmatchning med ålder, kön och lokalisatlon. 511 kontroller, bortfall</p>	<p>Detaljerade frågor kring yrkesexponeringar med fokus på jordbruk, sveitsning, lösningsmedel, men också på andra områden för att den intervjuade inte skulle förstå vilka hypoteser som prövades.</p> <p>Kumulativ exponering beräknades. Exponering före symptomdebut (samt motsvarande år för kontroller).</p> <p>Frågor om relevanta confounders. Information om yrken och näringsgrenar.</p>	<p>Exponering för någon pesticid: 44 fall; OR 1.9; 95% CI 1.1-3.2.</p> <p>2,4-dichlorophenoxyacetic syra: 21 fall; OR 2.2; 95% CI 1.0-4.8.</p> <p>Paraquat: 9 fall; OR 2.8; 95% CI 0.8-9.7.</p> <p>Permethrin: 7 fall; OR 3.2; 95% CI 0.7-15.8.</p> <p>23 näringsgrenar testades och två utföll</p>

	50.		statistiskt signifikant; jurister och byggnadsarbetare. Jordbruk, undervisning, hälsovård och svetsning hade ej förhöjd risk. Rökning gav underrisk. Svetsning, 41 fall: OR 1,0; 95% CI 0,6-1,7
Pesticider Elbaz 2009 F/K Kliniskt sannolik Armon klass II-III AF	Försäkringskassa för lantbruksarbete (MSA) med 4 miljoner anslutna i Frankrike . <u>Fall:</u> Alla patienter med PD 18-75 år gamla som sökte vård 1998 -1999 erbjöds läkarundersökning. 224 fall. (Notera att 20 av kassans 82 kontor valde att ej delta i studien) Bortfall 23. <u>Kontroller:</u> Ej dementa eller PD anslutna till MSA som sökt ersättning från samma försäkringskassa 1998-1999. Maximalt 3 kontroller per fall matchade på kön, ålder (\pm 2år) och kassakontor. 557 kontroller. Bortfall 119.	Först självadministrerat formulär. Sekundärt intervjuede i hemmet av Yrkeshygieniker med livsanarnes angående bruk av pesticider. Yrkeshygieniker granskade också arbetsplats/utrustning för att få så bra mått på exponering som möjligt.	Yrkesmässig exponering för pesticider ≤ 38 år: 24 fall; OR 1,7; 95% CI 1,0-2,9 >38 år: 24 fall; OR 2,1; 95% CI 1,1-3,9 "overall" 48 fall; OR 1,8; 95% CI 1,1-3,1 Analys av specifika pesticider med förhöjda OR men vid en detaljupplösning minskade grupptorleken så att konfidens-intervall blev vida och signifikans försvann. Exponering för jordbruksarbete ≤ 41 år: 33 fall; OR 1,4; 95% CI 0,9-2,2 >41 år: 49 fall; OR 2,7; 95% CI 0,9-4,3

<p>Pesticider och jordbruksarbete</p> <p>Rugbjerg 2011</p> <p>F/K</p> <p>Kliniskt sannolik</p> <p>Armon klass III</p> <p>AF+P</p>	<p>Två områden i British Colombia, Canada, dvs. Vancouver stad respektive Vancouver Island.</p> <p>Fall: Alla som använde antiparkinson preparat. Först telefonintervju med alla som använde sådana, sedan granskning av denna intervju av neurolog innan diagnos fastställdes. Ålder 40-69 år (per 31/12 2002). Inklusionsår 1995-2002. 403 fall efter skattat bortfall på 49%.</p> <p>Kontroller: Anslutna till sjukförsäkringen (97,5% täckning), frekvensmatchning på födelseår, kön och geografisk region. 405 kontroller, skattat bortfall är 68%.</p>	<p>Intervju utifrån strukturerat formulär. Exponering skattad av yrkeshygieniker utifrån en yrkesanames.</p>	<p>Självrapporterad exponering för pesticider: 74 fall; OR 1,8; 95% CI 1,2-2,7. Insekticider: 40 fall; OR 1,8; 95% CI 1,0-3,2. herbicider: 33 fall; OR 1,8; 95% CI 1,0-3,4. fungicider: 11 fall; OR 0,9; Lågre risker för av yrkes-hygieniker skattade exponeringar. När jordbruksarbete inkluderades i modellen blev OR för pesticider kraftigt minskad (OR 0,83; 95% CI 0,43-1,61) medan jordbruksarbete fick en OR=2,36; 95% CI 1,23-4,55. En tänkbar orsak till dessa resultat är att individens åsikt om pesticider som kausal faktor till PD leder till en recall bias!</p>
<p>Exponering för pesticider som kan orsaka komplex I-inhibition (i mitokondrier) eller oxidativ stress.</p> <p>Tanner 2011</p> <p>F/K</p> <p>Kliniskt sannolik</p> <p>Armon klass II-III</p> <p>Ind</p>	<p>Kohorten 'Agricultural Health Study (AHS)' etablerades 1993-97 bestående av individer som ansökte om certifiering för att använda restriktionsåtsatta pesticider i Iowa eller North Carolina, USA. Även deras makar inkluderades. Totalt 84 740 varav 57 251 deltog i telefonintervju vid 5-årsuppföljning.</p> <p>En 'nested' case-control studie i AHS-kohorten är FAME studien som analyseras här.</p> <p>Fall: Ur AHS identifierades personer som misstänktes ha PD baserat på självrapportering eller från det offentliga dödsorsaksregistret.</p>	<p>Telefonintervju med information om bruk av 31 olika pesticider efter 14 årsåldern. De tillfrågades också om rökvanor, utbildning och familje-anames. Detaljerad information om exponering för 31 olika pesticider uppdelade i två grupper utifrån deras förmåga att orsaka komplex I-inhibition eller oxidativ stress.</p>	<p>Någon oxidativ stressinducerare (däribland Paraquat) 35 fall; OR 2,0; 95% CI 1,2-3,6 Någon komplex I-inhibitor (däribland Rotenon) 36 fall; OR 1,7; 95% CI 1,0-2,8</p>

	Alla potentiella fall av PD undersöktes av neurolog. 110 fall gav data. <u>Kontroller:</u> Utogs ur AHS genom stratifierat slumpmässigt urval. Frekvensmatchning (3:1 approximativt) mot fallen med avseende på ålder, kön och stat. Uteslöts alla med PD, döda eller med allvarlig sjukdom.		
Specificerade pesticider Wang 2011 F/K Kliniskt möjlig alternativt sannolik Armon klass II AF	<u>Tri-country area</u> : jordbruksdistrikt i centrala Kalifornien, USA. <u>Fall:</u> Genom multipla metoder identifierades alla som fått PD-diagnos januari 1998-januari 2007. Efter rätt stora bortfall återstod 362 fall för analys. <u>Kontroller:</u> Togs 30% av kontrollerna från en 'Medicare' listning av personer över 65 år, resterande från ett slumpmässigt urval av bostadsområden. Också här ett rätt stort bortfall, återstod 341 för analys.	Telefonintervju. Miljöexponering beräknades med hjälp av GIS som kombinerades med 'Pesticide Use Report' (PUR)-statistik. PUR ger information om när, var och hur mycket olika pesticider använts. GIS kombinerades med 'geocoding' för landskapskartor.	Yrkesexpo för ziram: 6 fall; OR 1,4; 95% CI 0,4-4,5. Yrkesexpo för paraquat: 81 fall; OR 1,3; 95% CI 0,9-1,9. Yrkesexponering för ziram+maneb+paraquat: 46 fall; OR 3,1; 95% CI 1,7-5,6. Miljöexponering för ziram: 4 fall; OR 1,5; 95% CI 0,3-6,9. Miljöexponering för paraquat: 109 fall; OR 0,9 95% CI 0,6-1,3. Miljöexponering för ziram + maneb + paraquat: 53 fall; OR 1,9; 95% CI 1,1-3,2 Miljö+yrkesexponering för ziram: 52 fall; OR 3,1; 95% CI 1,7-5,4. Miljö+yrkesexponering paraquat: 162 fall; OR 1,5 95% CI 1,0-2,2. Separat respektive kombinerad exponering studerades också för olika tidsfönster. De som exponerades vid tidigare ålder (gräns upp till 60 år) hade generellt högre risk för PD.

Pesticider i kombination med genetisk analys

<p>Polymorfism av glutathiontransferase (detoxifierar pesticider) disponerar för PD</p> <p>Menegon 1998</p> <p>F/K</p> <p>Kliniskt möjlig/sannolik Armon klass III</p> <p>AF</p>	<p>Queensland och centrala New South Wales, Australien.</p> <p>Fall: PD-patienter från multipla källor. Etnicitet: vita.</p> <p>95 fall.</p> <p>Kontroller: 95 friska kontroller, urvalsprincip ej angiven.</p>	<p>Strukturerat frågeformulär med fokus på pesticidexponering för mer än 6 månader före PD diagnos.</p> <p>Bloodprov för genetisk analys.</p>	<p>Analys av de 39 patienter och 26 kontroller som uppgav exponering för pesticider.</p> <p>Statistiskt signifikant mindre vanligt att fallen hade A-allel för glutathiontransferase (heterozygoti eller frånvaro).</p> <p>Vid logistisk regression kom fram att följande var riskfaktorer:</p> <p>Familjesamband: OR=4.2; 95% CI 1.3-14</p> <p>Pesticidexponering: OR=2.3; 95% CI 1.2 -4.4.</p>
<p>Pesticider, kombinerat med blodprov för genetisk analys</p> <p>Fong 2007</p> <p>F/K</p> <p>Kliniskt definitiv</p> <p>Armon klass III</p> <p>ER</p>	<p>Sydvästra Taiwan.</p> <p>Fall: Alla nya fall av PD september 2001-december 2003 vid en neurologisk klinik i sydvästra Taiwan. 153 fall</p> <p>Kontroller: Sökt samma sjukhus för hälsokontroll under samma period. Matchning efter kön, ålder och födelseort. De eller deras nära släktingar fick ej uppvisa neurologisk eller psykiatrisk sjukdom. 155 kontroller. Bortfall ej känt, vare sig för fall eller kontroller.</p>	<p>Noggrann information om exponeringar för jordbrukskemikalier (genom intervjuer), från 'proxy' om så nödvändigt. Exponeringen dikotomiserades till exponering för pesticider minst tre timmar/dag i tio år; ja eller nej.</p> <p>Genotyp av <i>MnSOD</i> och <i>NQO1</i> polymorphism genom PCR-teknik.</p>	<p>Exponering för pesticider: 85 fall; OR 1,7; 95% CI 1,0-2,8. Genotyper skiljde sig inte mellan fall och kontroller.</p> <p>Det fanns en signifikant association (OR =4.1, 95% CI 1.3 – 10.6) för en kombinerad <i>MNSOD/NQO1</i> variant.</p> <p>Lägre OR men med signifikans fanns för någon/några andra kombinationer av pesticid exponering och varianter av <i>MnSOD</i> och <i>NQO1</i>.</p>
<p>Bruk av pesticider, kombinerat med blodprov för genetisk analys</p> <p>Dutheil 2010</p>	<p>Försäkringskassa för lantbruksarbete (MSA) med 4 miljoner anslutna i Frankrike. Samma som (Elbaz 2009).</p> <p>Fall: Alla patienter med PD 18-75 år gamla som sökte vård 1998 - 1999</p>	<p>Först självadministrerat formulär. Sekundärt intervjuade i hemmet av Yrkeshygieniker med livsanamnes angående bruk av pesticider. Yrkeshygieniker granskade också arbetsplats/utrustning för att få så bra</p>	<p>Yrkesmässig exponering för klororganiska insekticider (män): 42 fall; OR 2,2; 95% CI 1,1-4,5. Pesticider inom utövat yrke (män): 79 fall; OR 1,9; 95% CI 0,8-4,1. Pesticider inom utövat yrke</p>

F/K Kliniskt sannolik Armon klass II AF	erbjöds läkarundersökning. 224 fall. (Notera att 20 av kassans 82 kontor valde att ej deltaga i studien) Bortfall 23. Från 207 erhöles DNA. <u>Kontroller:</u> Ej dementa eller PD anslutna till MSA som sökt ersättning från samma försäkringskassa 1998- 1999. Maximalt 3 kontroller per fall matchade på kön, ålder (\pm 2år) och kassakontor. 557 kontroller. Bortfall 119. Från 482 erhöles DNA.	mått på exponering som möjligt (Samma som Elbaz, 2009, se ovan).	(män+kvinnor): 96 fall; OR 1,8; 95% CI 1,1-3,3 Stöd för genetisk disposition för PD (G2677). Exponering för klororganiska insekticider ökar risken för PD 3,5 gångar jämfört med exponering hos de som inte bär anlaget. Studien stöder hypotesen att det finns en genetik*pesticid interaktion för förekomst av PD.
Polymorfism i DNA- regionen för PON1- genen modifierar risken för PD vid exponering för miljögifter. Manthripragada 2010 F/K Kliniskt möjlig/sannolik Armon klass II-III P	<u>Tre jordbrukslän</u> (Fernso, Tulare, Kern) i Kalifornien, USA. <u>Fall:</u> Under perioden januari 2001 - januari 2008 rekryterades incidenta fall från lokala neurologer och genom annonser. 1 167 personer identifierades varav 563 uppfyllde inklusions- kriterierna och 473 kunde undersökas. <u>Kontroller:</u> Matchning på geografisk lokalisering och ett delvis slumpmässigt urval. Krav på ej PD, ålder > 35 år, frisk nog att klarar att deltaga i studien, faktisk boende på utvald adress.	Strukturerad telefonintervju. Pesticider. Tidsspecifikt medel- exponering beräknades för varje deltagare. GIS-system användes för att geografiskt lokalisera areor med varierande pesticid-användning. Blodprov för DNA-analys	Pesticiden Diazinon, låg exponering: 77 fall; OR 1,0; 95% CI 0,7-1,5. hög exponering: 125 fall; OR 1,6; 95% CI 1,1-2,3. Pesticiden Cloropyrifos, låg exponering: 93 fall; OR 1,6; 95% CI 1,1-2,3. hög exponering: 88 fall; OR 1,6; 95% CI 1,0-2,4. Pesticiden Parathion, låg exponering: 76 fall; OR 0,8; 95% CI 0,5-1,2. hög exponering: 90 fall; OR 1,0; Riskökning vid kombination exponering-genotyp: Diazinon + PON1-55: 2 ggr som ökade till 5 ggr för högexponerade. Ingen skillnad för olika åldrar. Cloropyrifos + MM: 3 ggr. Ökad risk hos personer under 60 år.

			Parathion + genotyp: ingen riskökning.
--	--	--	---

Metaller

<p>Järn, koppar, mangan, kvicksilver, zink, bly</p> <p>Gorell 1997 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF+P</p>	<p>Sydöstra Michigan, USA med 239 722 polikliniska patienter 50 år eller äldre, anslutna till 'Henry Ford Health System (HFHS)' och som haft besök där 1988-1992.</p> <p>Fall: 1243 patienter hade 1991-1995 besök registrerade som möjlig PD. 232 patienter uppfyllde kriterier för att vara med i studien (ICD-9; 332.0). 144 fall inkluderades.</p> <p>Kontroller: Frekvensmatchade i strata på kön, etnicitet, årsgrupper. De utan besök vid HFHS exkluderades och återstod efter bortfall 464 kontroller.</p>	<p>Strukturerad intervju med upprättande av livsschema för alla jobb > 6 månader, efter 18års-dagen. Detaljerade frågor angående yrken och yrkesmiljön för att kunna fastställa en tänkbar exponering för de 6 metaller som var studiens syfte att studera.</p>	<p>Exponering för respektive bly, järn, koppar, mangan, kvicksilver, zink: OR 0,7-1,4, alla icke statistiskt signifikanta. Specifikt för mangan OR 1,46; 95% CI 0,43-4,90. Jämfördes exponering 1-20 år respektive >20 år. Skillnaden statistiskt signifikant för: Bly: OR 2,1; 95% CI 1,0-4,3 Koppar: OR 2,5; 95% CI 1,1-5,9 Mangan: OR 10,6; 95% CI 1,1-106 Kvicksilver: OR kring 0,5 – 0,6. Sammansatta metallexpo > 20 år: förhöjda OR: Bly o koppar: OR 5,2; 95% CI 1,6-17,2, Bly och järn: OR 2,8; 95% CI 1,1 – 7,5 Järn o koppar: OR 3,7; 95% CI 1,4 – 9,7.</p>
<p>Svetsning</p> <p>Fryzek 2005 Kohort Kliniskt möjlig Armon klass III Ind</p>	<p>Arbetat minst 12 månader vid något av 79 verkstadsföretag i Danmark. Vid uppföljningsstart 1986 inkluderades alla som var födda 1965 eller tidigare och levde 1977, totalt 27 839 personer.</p> <p>Fall: 69 fall varav 36 arbetat med svetsning. Utfallet är notering i slutenvårdsregister, riskmättet är</p>	<p>Frågeformulär distribuerat 1986 med detaljerad info om exponering för svetsning över tiden samt om rökvanor.</p>	<p>OR runt 1,0 för alla grupper; hela kohorten, de svetsexponerade, respektive de subgrupper som svarat på enkäten. Specifikt för Svetsare: n=6163, SHR 0,9; 95% CI 0,4-1,5</p>

	SHR=Observerat/Förväntat antal sjukdomsfall		
Bly Exponering och nivåer i blod Coon 2006 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF+P	Sydstra Michigan, USA med 127 742 polikliniska patienter 50 år eller äldre, anslutna till 'Henry Ford Health System (HFHS)' och som 1995-1999 hade anlitat medicinsk klinik . <u>Fall:</u> 121 deltog slutligen, bortfall om 107 tilltänkta fall. <u>Kontroller:</u> Frekvensmatchade på kön, ras, och ålder vid tid för PD diagnos för fall (\pm 5år).	Strukturerad intervjuguide. Mätning av bly i skelett (tibia och hálben) med gamma-strålar K-XRF. Blod-bly komplement till dessa mätningar för konstruktion av en kinetisk modell för blynivå.	Personer i högsta kvartilen av bly- exponering "hela kroppen": OR 2,3; 95% CI 1,1-4,6, (p=0.021) Personer i högsta kvartilen av bly- exponering (tibia): OR 1,6; 95% CI 0,8-3,2, (p=0.160).
Svetsning Kenborg 2012a Kohort Kliniskt möjlig Armon klass III ER	Arbetat minst 12 mån vid något av fem stora stål företag i Danmark under perioden 1964-84. <u>Fall:</u> 45 personer ≥ 35 år (varav 25 svetsare) hade fått PD-diagnos vid besök i öppen och/eller slutenvård under perioden 1987-2008.	Information från företagen vilka jobbtitlar som exponerade för svetsning under perioden 1964-84. Ytterligare information om exponering i svetsyrke erhöles från data i pensionsregister för åren 1987-2003	Arbete i svetsningsavdelning: 45 fall; SRH 1,1; 95% CI 0,8-1,5. Svetsare: 25 fall; SHR 1,1; 95% CI 0,7-1,6. Cox regression för svetsningsår gav HR kring 0,98 (95% CI 0,95-1,02) räknat per år och 0,83 (95% CI 0,59-1,16) per 10 år.

Skiftarbete och sömn

<p>Arbeta nattskift.</p> <p>Chen 2006 Kohort, prospektiv Kliniskt sannolik Armon klass II-III AF</p>	<p>Sjuksköterskepopulation, USA. Kohorten 'Nurses Health Study' startade 1976. Uppföljningsformulär vartannat år.</p> <p>Fall: Aktuell studiegrupp var 84 794 sköterskor som 1988 var utan PD och som följdes till incidens av PD, till död eller till studiens slut år 2000. 181 incidenta fall erhöles.</p>	<p>Frågeformulär Nattskiftarbete kategoriserat.</p>	<p>Exponering för ≥ 15 års arbete med nattskift: 10 fall; OR 0,5; 95% CI 0,3-1,0. Doseffekt-samband med minskad risk ju fler år. Sömntid ≥ 9 t: 13 fall; OR 1,8 95% CI 1,0-1,8. Doseffekt-samband med ökad risk ju fler timmar sömn.</p>
---	---	---	--

Husdjur som vektor för virus och bakterier

<p>Husdjur</p> <p>Harris 2012b F/K Kliniskt sannolik Armon klass II-III AF</p>	<p>Vancouver med omnejd, 2,5 miljoner invånare. Primärt urval av ålder 40-69 år.</p> <p>Fall: 1995-2002 fått recept på L-dopa eller annan medicin mot PD. Exkluderades om de fått antipsykotisk medicin eller bodde i ”service-boende”.</p> <p><u>Kontroller</u>: Frekvensmatchade till kön, ålder och bostadsområde. Dessutom till fall avseende diagnostidpunkt och exponeringen i relation till denna.</p>	<p>Strukturerad intervju med jobb-information som sekundärt värderades avseende exponering på exponering för vektorer för virus/bakterier, dvs. antal kontakter/d med personer, djur etc. 5 respektive 10 år före diagnos värderades.</p>	<p>Yrkesmässig exponering för tio specificerade djur. Signifikant förhöjd risk för:</p> <p>Katter OR 2,9; 95% CI 1,4-6,1. Nötboskap OR 2,4; 95% CI 1,3-4,4. För 7 av de övriga djuren något förhöjd OR, men något sänkt för fiskar, grodor och sköldpaddor! Dessa skattningar är för exponering upp till 10 år före diagnos.</p> <p>Själv haft svår influensa OR 1,7; 95% CI 1,0-3,1. På grund av arbetet bott i sovsal OR 0,6; 95% CI 0,4-0,8.</p> <p>Ingen skillnad i riskestimat om restriktion gjordes för endast exponering 5 respektive 10 år före diagnos.</p>
---	---	---	---

Fysikaliska exponeringar och aktiviteter

<p>Helkroppsvibrationer</p> <p>Harris 2012a F/K Kliniskt sannolik Armon klass II-III AF</p>	<p>Vancouver med omnejd, 2,5 miljoner invånare. Primärt urval av ålder 40-69 år.</p> <p>Fall: 1995-2002 fått recept på L-dopa eller annan medicin mot PD. Exkluderades om de fått antipsykotisk medicin eller bodde i "service-boende".</p> <p><u>Kontroller:</u> Frekvensmatchade till kön, ålder och bostadsområde. Dessutom till fall avseende diagnostidpunkt och exponeringen i relation till denna.</p>	<p>Strukturerad intervju med jobb-information som sekundärt värderades avseende exponering för helkroppsvibrationer.</p> <p>Registrerades 1) totala antalet arbetade år, 2) 'högsta intensitet' metrik, samt 3) kumulativa doser.</p>	<p>Yrkesmässig exponering för helkroppsvibrationer</p> <p>Ingen expo. OR 1,8; 95% CI 1,1-2,9.</p> <p>>0- 0,68 m/s²; OR 1,0; (referens)</p> <p>>0,68- 0,88 m/s²; OR 1,2; 95% CI 0,6-2,2.</p> <p>>088- 1,19 m/s²; OR 1,8; 95% CI 0,8-4,0.</p> <p>>01,19 m/s²; OR 1,5; 95% CI 0,8-3,0.</p> <p>Ingen skillnad i riskestimat om restriktion gjordes för endast exponering 10 respektive 20 år före diagnos.</p> <p>Modeller med kontrast 'never' (referens) mot 'ever' gav OR signifikant lägre än 1.0 för 'ever'.</p>
<p>Idrott</p> <p>Lehman 2012 Kohort Dödsbevis Armon klass III AF</p>	<p>Ur dödsorsaksregistret (National Death Index, USA) skapades kohorten av 3 439 fotbollsspelare som spelat professionellt (Amerikansk fotboll) minst 5 säsonger under åren 1959-1988. Uppföljning gjordes 2007 av dödsfall med Parkinsons sjukdom som underliggande eller bidragande dödsorsak.</p>	<p>Spelat amerikansk fotboll med de inklusionsgränser som angetts. Noterades även om de var 'speed' spelare eller 'linemen' spelare,</p>	<p>Parkinsons sjukdom</p> <p>Som underliggande dödsorsak: 2 fall SMR 2,14, (95% CI 0,26-7,75)</p> <p>Som bidragande dödsorsak: 3 fall SMR 1,69, (95% CI 0,35-4,94)</p>

Elektriskt arbete/EMF (Elektromagnetiska fält)

<p>Elektriskt arbete/EMF</p> <p>Savitz 1998a Kohort Kliniskt möjlig Armon klassIII Ind</p>	<p>Alla män (totalt 139 065) som under åren 1950-1986 arbetat minst 6 mån vid något av fem stora elektricitetsföretag i USA.</p> <p>Fall: 117 personer avled under perioden 1955-1988 med PD på dödsbeviset. För 45 av dessa var PD underliggande dödsorsak.</p>	<p>Historisk exponeringsmatrix avseende EMF skapades av yrkeshygieniker baserat på 2 842 mätningar. Yrken delades in i fem kategorier avseende EMF-exponering.</p>	<p>Inga konsistenta samband och inga statistiskt signifikanta avvikelser.</p> <p>Underliggande dödsorsak ≥20 års exponering 8 fall RR 0,7; 95% CI 0,3-1,6</p> <p>Bidragande dödsorsak ≥20 års exponering 33 fall RR 1,5; 95% CI 0,9-2,5</p>
<p>Elektriskt arbete/EMF</p> <p>Savitz 1998b F/K Dödsbevis Armon klass III ER</p>	<p>Alla dödsfall 1985-1991 bland män ≥ 20 års ålder i 25 stater i USA. Yrkesuppgifter fanns för 1 768 411 personer.</p> <p>Fall: 168 med PD, kod enligt dödsorsaksregister...</p> <p>Kontroller: 3 kontroller per fall, stratifierat på dödsår och ålder vid död. Slumpmässigt val inom dessa strata från studiepopulationen.</p>	<p>Elektriskt arbete enligt folkbokföringen.</p>	<p>160 fall ≥65 år; OR 1,1; 95% CI 0,9-1,2</p> <p>Något skiftande OR mellan ett antal yrkesgrupper, högst för 'power plant operators' med OR 2,1; 95% CI 0,9-4,7, baserat på 7 fall..</p>
<p>Elektriskt arbete/EMF</p> <p>Johansen 1998 Kohort Kliniskt möjlig Armon klassIII Ind</p>	<p>Dansk kohort på 26 135 män som arbetat minst 3 mån med el fram till 1993.</p> <p>Personakter från anställnings- respektive försäkringsregister. Efter bortfall omfattade kohorten 21 236 pers</p> <p>Fall: Vid samkörning med dödsorsaksregistret för 1974-1993 identifierades 6 dödsfall i PD.</p>	<p>Skapades en 'job exposure matrix' där för olika yrkeskoder och arbetsområde gavs 475 olika kombinationer av 50-Hz EMF. För var och en av dessa angavs en uppskattad exponering i µT, vilken sedan klassificerades i 4 kategorier och en kategori ökad</p>	<p>SMR avvek ej statistiskt signifikant från 1,0 för någon exponeringskategori.</p> <p>SMR 0,7; 1,3; 0,4 och 0,6 angett efter exponeringsgradient, från bakgrundsexponering till hög.</p> <p>Inga konfidensintervall eller p-värden.</p> <p>För PD totalt för män 6 fall, SMR 0,8 vilket ger ett uppskattat 95% CI för Poisson fördelad variabel på 0,3 – 1,7.</p>
<p>Elektriskt arbete/EMF</p> <p>Johansen 2000 Kohort Kliniskt möjlig Armon klassIII</p>	<p>Alla 32 475 anställda vid de 99 kraftverksföretagen i Danmark, som arbetat minst 3 mån med el fram till 1993.</p> <p>Personakter från anställnings- respektive försäkringsregister. Efter bortfall omfattade kohorten 30 631 pers.</p> <p>Fall: Vid samkörning med patientregistret</p>	<p>Skapades en 'job exposure matrix' där för olika yrkeskoder och arbetsområde gavs 475 olika kombinationer av 50-Hz EMF. För var och en av dessa angavs en uppskattad exponering i µT, vilken sedan klassificerades i 4 kategorier och en kategori ökad</p>	<p>SMR avvek ej statistiskt signifikant från 1,0 för någon exponeringskategori.</p> <p>Män, 64 fall, SMR 0,9; 95% CI 0,7-1,1</p> <p>Kvinnor 4 fall, SMR 0,6; 95% CI 0,2-1,6.</p> <p>Ingen gradient i SMR för ökad exponering.</p>

Ind	(utskrivna) för 1978-1993 identifierades 64 män och 4 kvinnor.		
Elektriskt arbete/ EMF Noonan 2002 F/K Kliniskt möjlig Armonklass II-III ER	Män i dödsorsaksregistret i staten Colorado, USA 1987-1996. <u>Fall:</u> avlidna med PD (ICD kod 332.0) som underliggande/bidragande diagnos. Restriktion på ålder minst 30 år vid dödsfall. Antal fall 1447. <u>Kontroller:</u> Frekvensmatchade kontroller på 5 års åldersintervall och dödsår. Antal kontroller 1447.	3 metoder att kvantifiera/klassificera EMF från dödsorsaksregistret där yrkeskod enligt census i USA 1980 förelåg: 1) Yrken med el-exponering. 2) Exponering för EMF graderades enligt rutiner som utvecklats i studier av EMF och cancer. 3) Jobb-exponeringsmatris användes, se (Feychting 1998).	Metod 1: 47 fall; OR 1,6; 95% CI 1,0-2,5 Metod 2: 64 fall def/prob exp; OR 1,8; 95% CI 1,2-2,7 Metod 3: 202 fall <0,1 µT; OR 1,0; 739 fall 0,1-0,19 µT; OR 1,2; 216 fall 0,2-0,29 µT; OR 1,0 88 fall ≥0,2 µT; OR 1,5; 95% CI 1,0-2,2
Elektriskt arbete/ EMF Feychting 2003 Kohort Kliniskt möjlig Armon klass III AF	Alla ekonomiskt aktiva i Sverige enligt folkbokföringen 1980, 4 812 646 individer. <u>Fall:</u> Dödlighet i neurodegenerativ sjukdom följdes för åren 1981 till 1995 genom matchning mot dödsorsaksregistret. Antal dödsfall med Parkinsons sjukdom som underliggande eller bidragande var 5086 män och 1053 kvinnor där yrkesrelaterad EMF exponering 1970 var känd.	Yrkeskod från FoB 1970 och 1980.	För yrken med elektrisk och elektronisk inriktning erhöles för: Män, exponering ≥ 0.30 µT, 566 fall, jfr med ≤0.11 µT, 658 fall RR 1,1; 95% CI 0,9-1,2. För Kvinnor pss, 45 fall högexp. Mot 323 fall lågexp. RR 0,8; 95% CI 0,6-1,1.
Elektriskt arbete/ EMF Håkansson 2003 Kohort Kliniskt möjlig Armon klass II Ind	Industriarbetare i Sverige, sysselsatta i branscher/företag där en hög andel exponerade för ELF-MF kunde föreligga. Antal 484 643 män och 162 051 kvinnor, enligt folkbokföringen 1980, 1985 och 1990. <u>Fall:</u> Dödlighet i neurodegenerativ sjukdom följdes för åren 1985 till 1996 genom matchning mot dödsorsaksregistret. Dödsfall med	Validerad historisk exponerings-matris användes för uppskattning av EMF för respektive individ. Exponeringen kategoriserades i 4 klasser.	Exponering EMF utan dos-respons samband och inga statistiskt signifikanta samband.. Median exponering (jfr med låg), n=32, RR=1,89; 95% CI 0,90-4,00 Hög exponering, n=1, RR 0,26 och mycket hög exponering, n=3 RR 1,1.

	Parkinsons sjukdom var 41 män och 4 kvinnor, underliggande eller bidragande dödsorsak.		
Elektriskt arbete/ EMF Rösli 2007 Kohort Kliniskt möjlig Armonklass II AF + P	Alla män (totalt 21 141) som hela eller delar av perioden 1972-2002 varit anställda i Swiss Federal Railways. <u>Fall:</u> Vid samkörning med dödsorsaksregistret identifierades 118 fall.	EMF-mätningar i arbetsmiljöer på järnvägen. Modeller skapades för beräkning av biologisk EMF dos beroende på arbetsställningar etc. Baserat på dessa modeller kunde exponering för EMF skattas i förekommande yrken. Skattningen baserades på 139 mätningar (totalt 198 tim) 2003-2004 samt ytterligare 41 mätningar (totalt 21 tim) i vagnar och på olika arbetsplatser.	Lokförare: 35 fall; HR 0,8; 95% CI 0,5-1,4 Bangårdsarb: 9 fall; HR 1,1; 95% CI 0,5-2,4 Konduktörer: 44 fall; HR 0,9; 95% CI 0,6-1,4 Stationsmästare, (referensgrupp): 30 fall; HR 1,0 Ingen EMF-exponering hade RR som avvek statistiskt signifikant från 1,0.

Utomhusarbete

<p>Utomhusarbete (som 'proxy' för solljusexponering).</p> <p>Kenborg 2011 F/K (prevalenta) Kliniskt möjlig/sannolik Armon klass II AF</p>	<p>Danmarks manliga befolkning.</p> <p>Fall: Män i Danmarks nationella sjukhusregister 1995-2006 med primär diagnos av PD. Registret innehåller information om alla öppenvårdsbesök vid sjukhus sedan 1977 och vid akutmottagning sedan 1995. 3819 fall.</p> <p>Kontroller: För varje fall valdes slumpmässigt 5 kontroller matchade till fallen på födelseår och utan PD vid samma datum som motsvarande falls indexdatum. 21826 kontroller.</p>	<p>Registerinformation från alla tillgängliga register (försäkring, folkbokföring, pensionskassa) om yrkesverksamhet. För alla personer upprättades en arbetskalender från 1964 till indexdatum.</p> <p>Två av forskarna gjorde 'blindade' och oberoende av varandra klassning av yrken utifrån hur mycket av arbetstiden som tillbringades utomhus, indelat i fyra klasser.</p>	<p>Dosresponssamband med minskad risk för PD ju mer utomhusarbete, statistiskt signifikant trend $p < 0,001$. Referens, inget utomhusarbete, 1708 fall, OR=1,0.</p> <p>Moderat exponering: 192 fall; OR 0,9; 95% CI 0,8-1,1</p> <p>Frekvent exponering: 171 fall; OR 0,8; 95% CI 0,7-0,9</p> <p>Maximal exponering: 199 fall; OR 0,8; 95% CI 0,6-0,9</p>
--	---	--	--

Yrke (jobbtitlar) utan individspecifik information om exponering

<p>Yrke</p> <p>Park 2005b Kohort/Registrierstudie Kliniskt möjlig Armon klass III-IV ER</p>	<p>22 amerikanska stater, dödsfall registrerade åren 1992-1998.</p> <p>Datakälla: Den amerikanska databasen "National Occupational Mortality Surveillance System". Denna innehåller dödsorsaker men också den avlidnes huvudsakliga yrke och industri- eller sysselsättningsgren.</p> <p>Fall: Något omnämmande av ICD kod 332.00. Antalet fall åren 1992-98 blev 33 678.</p> <p>Jämförelsegrupp: 2 614 346 dödsfall minskat med döda i andra neurodegenerativa sjukdomar, olycksfall, och någon speciell cancerform, dvs. cirka 2,5 miljoner dödsfall.</p> <p>Bosatta i Olmsted County, Minnesota, USA.</p> <p>Fall: Incidenta fall av PD, under perioden 1976-1995 i Olmsted County. Identifikation via dataposter i "Rochester Epidemiology Project". 196 fall, bortfall 6.</p> <p>Kontroller: Matchning på kön och ålder (±1 år) ur befolkningen i Olmsted County. 196 kontroller. (Av 58 undersökta kontroller hade ingen PD.)</p>	<p>Huvudsakligt yrke enligt folkräkningen. Av 87 yrkesgrupper som i en tidigare studie (Schulte 1996) hade något förhöjda risker för PD och neurodegenerativa sjukdomar redovisas här 46 yrken med förhöjda risker för åtminstone någon av demens, AD, MND och PD.</p>	<p>För PD erhöles statistiskt signifikant OR (förhöjd) för Pesticider i jordbruk, för lösningsmedel, och för EMF. För specifika yrkestitlar förhöjd OR för biologiska forskare, präster, kyrkoarbetare och lärare. För pesticider MOR 1,1; 95% CI 1,1-1,2 För svetsning MOR 0,9; 95% CI 0,8-0,95. Olika former av reparation av elektrisk utrustning, MOR 1,0; 95% CI 0,6-1,6.</p>
<p>Yrke</p> <p>Frigerio 2005 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF</p>		<p>Direkt intervju av 49 fall och 100 'proxies' till fall. Direkt intervju av 63 kontroller och 66 'proxies' till kontroller. Genomgång av medicinjournal i databas enligt ovan av erfaren sjuksköterska för att finna bäst matchande SOC kod. Endast yrken med längre varaktighet än 1 år beaktades.</p>	<p>Yrken kategoriserades i 21 klasser. Alla OR:s var kring 1,0 utom några med mycket lågt antal fall. Alla OR:s var icke-signifikanta i statistisk mening. För läkare erhöles förhöjt OR: 3,7 (95% CI 1,0-13,1 för information från medicinregistret, 8,9 (95% CI 1,1-72,1) från telefonintervju. För vissa yrken där toxisk exponering (annan än pesticider) kan ha förekommit var det tendens till underrisk för PD; OR kring 0,1 och 0,3, men endast få fall. Dessa resultat hade högre bärighet för män än för kvinnor. För utbildning ≥ 9 år (141 fall) erhöles: OR 2,0, 95% CI 1,1-3,6.</p>

				Man noterade också en trend (p=0.02) för ökande risk med ökande antal utbildningsår. För arbete med metaller, 5 fall; OR 0.3; 95% CI 0.1-1.0.
Yrke, svetsning Fored 2006 Kohort (registerstudie) Kliniskt möjlig Armon klass III AF	Yrkesverksamma män i Sverige. <u>Exponerade:</u> Kohort av de som hade NYK kod 755 (svetsare eller skärbrännare) i FoB 1960 eller 1970, totalt 49 488 män. <u>Jämförelsegrupp:</u> Samkördes mot sjukvårds- och mortalitetsregister från 1964 respektive FoB 1970 med en ålders- och geografiskt matchad grupp, totalt 489 572 män.	Svetsning inklusive svetsning på skeppsvarv enligt NYK-kod i FoB.	Exponering för svetsning: OR 0.9; 95% CI 0.8-1.0. Det finns en tendens till svag underrisk (OR något mindre än 1.0). Denna föreligger även vid justering för rökning efter speciellt utvecklad justerings-formel.	
Yrke, EMF Sorahan 2007 Kohort Kliniskt möjlig Armon klass II-III Ind	Kohort av elkraftarbetare i England och Wales initierades 1975 med personer som varit anställda minst 6 mån 1973-1982. Totalt 83 997 personer följdes vad gäller dödlighet 1973-2004. <u>Exponerade:</u> 99 dödsfall med PD diagnos inträffade. <u>Jämförelsegrupp:</u> Manliga befolkningen i England, Wales för att utföra SMR beräkning.	11 exponerings-kategorier av EMF upprättades med hänsyn tagen både till aktuell kraftstation och yrkesroll.	96 män med PD; SMR 124; 95% CI 101-152. Bland dessa högst risk för 14 tjänstemän/administratörer. Ingen klar tendens till förhöjd dödsrisk på grund av EMF.	
Yrke, Svetsning Stampfer 2009 Kohort Kliniskt möjlig Armon klass III Ind	USAs dödsorsaksstatistik 1985-1999 för män (totalt 4 252 490 personer).. <u>Exponerade:</u> 107 773 (alternativt 42 139)avlidna med svetsnings-relaterade yrken. 1034 (alternativt 373) hade PD som diagnos.	Yrke från Census 1980 och 1990. Yrken med svetsning enligt två definitioner: 1) yrkeskod 'welders' and 'cutters' 42 139 pers, 2) kategoriserade på samma sätt som av (Park 2005b) 107 773personer.	Svetsare definition 1): 373 fall, OR 0.9; 95% CI 0.8-0.9 Svetsare definition 2): 1034 fall, OR 0.8; 95% CI 0.8-0.9	

	<u>Jämförelsegrupp:</u> Övriga avlidna 4144717 (alternativt 4 210 351) som inte hade svetsnings-relaterade yrken. 48 140 (alternativt 48 801) hade PD som diagnos. Svenska befolkningen över 30 års ålder.		
Yrke och utbildningsgrad Li 2009 Tvärsnitt/Register Kliniskt möjlig Armon klass III AF	Datakälla: De data som är tillgängliga i 'MigMed' på Samhällsmedicin KI, Stockholm. Baseras på samkörning av bland annat befolknings- och slutenvårdsregistren. Fall: 8870 män och 3724 kvinnor med ICD-9 kod 332 respektive ICD-10 kod G20, G21 som första slutenvårdsregistrering för PD.	Denna undersökning baserades på uppgifter från FoB 1960, 70 och 80. Yrken kodade enligt Nordic Occupational Classification (NYK).	Administratör: 107 fall, SIR 1,3; 95% CI 1,1-1,6. Försäljare: 174 fall, SIR 1,3; 95% CI 1,1-1,5. Lantbrukare: 387 fall, SIR 1,2; 95% CI 1,1-1,3. Träarbetare: 126 fall, SIR 1,3; 95% CI 1,1-1,5. Målare: 64 fall, SIR 1,6; 95% CI 1,2-2,1. Svetsare, män, 41 fall: SIR 0,9; 95% CI 0,7-1,2 Smältare och gjutare, män, 80 fall: SIR 1,2; 95% CI 0,9-1,5 Mekaniker och järn- och metallarbetare, Män, 392 fall; SIR 1,0; 95% CI 0,9-1,1 Inga statistiskt signifikanta samband för 9 olika DOT kategoriseringar eller 22 yrken uppdelat på kön. Förhöjd OR bland män för lakare: OR=6.1 men mycket brett konfidsensintervall. 0.65 – 56.26.
Yrke Firestone 2010 F/K Kliniskt sannolik Armon klass III AF	Invånare i staten Washington, USA, anslutna till 'Group Health Cooperative (GHC)' och Washington University, USA. <u>Fall:</u> Inkluderades alla anslutna patienter som fick PD-diagnos 1992-2006. 404 fall. Bortfall 30%. <u>Kontroller:</u> Anslutna utan PD diagnos, frekvensmatchade till fallen på kön och ålder. 526 kontroller. Bortfall 40%.	'Face-to-face intervju' av samma sköterska. Yrken som uppräthållits > 6 månader kategoriserade enligt DOT (Dictionary of Occupational Titles). Checklista angående exponeringar.	Inga statistiskt signifikanta samband för pesticider, lösningsmedel, metaller, mangan, bly, koppar, eller kombinationer av metaller. Pesticider, industriexponering, män 12 fall; OR 0,6; 95% CI 0,30-1,29 Svetsning, män; 25 fall: OR 0,6, 95% CI 0,4-1,1 Metallarbete, män

<p>Yrkesmässig exponering för ett brett spektrum av miljöfaktorer</p> <p>Feldman 2011 Kohort, Prospektiv Kliniskt möjlig Armon klass III Ind</p>	<p>Svenska samkönade tvillingpar, män, födda 1886-1958.</p> <p>Samkörning av slutenvårds- och dödsorsaksregister för att identifiera PD-diagnos. Perioden 1967-2009 täcktes av dessa register. Studieggruppen med kompletta data omfattade 14169 individer.</p> <p>Fall: 234 incidenta fall av PD med kompletta data på yrke, utbildning och rökning.</p>	<p>Frågeformulär från svenska tvillingregistret för enkäter besvarade 1961 och 1973.</p> <p>Kategorisering av kemiska och biologiska exponeringar i fyra klasser (0-3). De fyra klasserna ger sannolikheten för exponering, alltså ej en dos-respons gradering. Innehöll 29 exponeringar i 248 olika yrken.</p>	<p>81 fall; OR 0,7; 95% CI 0,5-1,9 Metallarbete, kvinnor 12 fall; OR 1,1; 95% CI 0,5-2,5 Exponering för oorganiskt damm: 32 fall; HR 1,6; 95% CI 1,1-2,4 Exponering för pesticider: 26 fall; HR 0,9; 95% CI 0,5-1,3</p> <p>För följande exponeringar anger man ingen statistiskt signifikant risk: Metalldamm, sten- och betongdamm, krom- och nickeldamm, kvarts, trädamm, organiskt damm, djurhantering, svetsrök, olja, asbest, organiska lösningsmedel, irriterande gaser. Svetsrök män, 22 fall; HR 0,9; 95% CI 0,6-1,5 Metallrök män, 10 fall; HR 0,7; 95% CI 0,4-1,5</p> <p>Rökning gav HR under 1.0.</p>
---	---	---	--

Senaste utgåvorna i vetenskapliga skriftserien ARBETE OCH HÄLSA

2010;44(7). G Aronsson, W Astvik och K Gustafsson. Arbetsvillkor, återhämtning och hälsa – en studie av förskola, hemtjänst och socialtjänst.

2010;44(8). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

2010;44(9). C Wulff, P Lindfors och M Sverke. Hur förhåller sig begävnig i skollåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

2010;44(10). H Kantelius Inhyrnings logik
Långtidsinhyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

2011;45(1). E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve. Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgränsning och kommunikation av egen stress.

2011;45(2) A Grimby-Ekman. Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

2011;45(3). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2011;45(4). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 144. Endotoxins.

2011;45(5). Ed. Editors: Maria Albin, Johanna Alkan-Olsson, Mats Bohgard, Kristina Jakobsson, Björn Karlson, Peter Lundqvist, Mikael Ottosson, Fredrik Rassner, Måns Svensson, and Håkan Tinnerberg. 55th Nordic Work Environment Meeting. The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

2011;45(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXI. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2011;45(7). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds.

2012;46(1). Birgitta Lindell. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls. (PCBs)

2012;46(2). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av länderyggsjuklighet.

2012;46(3). G Sjögren Lindquist och E Wadensjö. Kunskapsöversikt kring samhällsekonomiska kostnader för arbetsskador.

2012;46(4). C Mellner, G Aronsson och G Kecklund. Segmentering och integrering – om mäns och kvinnors gränssättningsstrategier i högkvalificerat arbete.

2012;46(5) T. Muhonen. Stress, coping och hälsa under kvinnliga chefers och specialisters karriärer.

2012;46(6). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2012;46(7) Helene Stockmann-Juvala. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide.

2013;47(1) I Lundberg, P Allebeck, Y Forsell och P Westerholm. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd? En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012.

2013;47(2). K Elgstrand and E Vingård (Ed.) Occupational Safety and Health in Mining. Anthology on the situation in 16 mining countries.

2013;47(3). A Knutsson och A Kempe. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete.

2013;47(4). K Jakobsson och P Gustavsson. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke.

2013;47(5) M Hedmer, M Kåredal, P Gustavsson and J Rissler. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 148. Carbon nanotubes.

2013;47(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXII. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2013;47(7). C Håkansson. Between Science and Politics. Swedish work environment research in a historical perspective.

2013;47(8). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 33. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2014;48(1). L Gunnarsson och L Bodin. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsonssjukdom och faktorer i arbetsmiljön.